

* NOTICES *

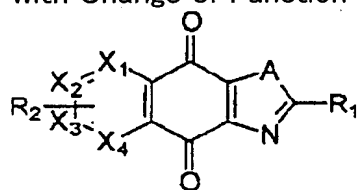
JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

1. Use of the Salt Permitted from Nitrogen Content 3 Ring Type Derivative and Pharmacology-Viewpoint equivalent to Next General Formula for Gaining Drugs Aiming at Illness in connection with Change of Function of Vein, and/or Treatment of Inflammatory Edema :



(I)

inside of formula, and A — sulfur, an oxygen atom, or R3-N set — it is — here — R3 — a hydrogen atom — It is the hetero ring which is not permuted [the ring which is not permuted / C1 — C5 alkyl group, permutation-ization, or /, permutation-ization, or]. X1, X2, X3, and X4 are a carbon atom or a nitrogen atom independently. R1 is a hetero ring which has the hetero atom which is not permuted [the ring which is not permuted / C1 — C5 alkyl group, permutation-ization, or /, 1, two or more permutation-ization, or]. R2 is a hydrogen atom, or C1 — C5 alkyl group.

2. 4 as new product, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-(4-fluoro phenyl)-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline.
3. 4 as new product, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-(3-pyridyl)-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline.
4. 4 as new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline.
5. 4 as new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(3-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline.
6. 4 as new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(4-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline.
7. 2-(2, 4-difluoro phenyl)-4 as new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo CHIAZORO (4, 5-g) quinoline.
8. 4 as new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-pyridyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline sulfate.
9. 4 as new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(3-furil)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline.
10. 4 as a new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-g) quinoline.
11. -4 as a new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (5, 4-g) quinoline.
12. 4 as a new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo 2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-f) isoquinoline.
13. 4 as a new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (5, 4-f) isoquinoline.
14. 4 as a new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-f) isoquinoline.
15. 4 as a new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (4, 5-g) quinoxaline.

16. 4 as a new product, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoxaline.

17. 4 as a new product, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-(2-furil)-7-methyl-CHIAZORO (4, 5-f) isoquinoline.

18. The 7-amino-6-chloro -5 as an intermediate product, 8-dihydro - 5, 8-dioxo-isoquinoline.

19. The 6-amino-7-chloro -5 as an intermediate product, 8-dihydro - 5, 8-dioxo-isoquinoline.

20. Use of the compound of claim 1-17 for preparation of physic for the treatment of a structural venous insufficiency functional and given in any 1 term.

21. Use of the compound of claim 1-17 for preparation of physic for the treatment of bleeding pathology given in any 1 term.

22. Use of the compound of claim 1-17 for preparation of physic for the treatment of migraine given in any 1 term.

23. Use of the compound of claim 1-17 for preparation of physic for the treatment of the skin, a heart blood vessel, and joint artery inflammation given in any 1 term.

24. It is use of the compound of claim 1-17 for the shock condition which changes by the sharp fall of arterial blood pressure, and more detailed medicinal preparation for the treatment of a septic ** shock condition given in any 1 term.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

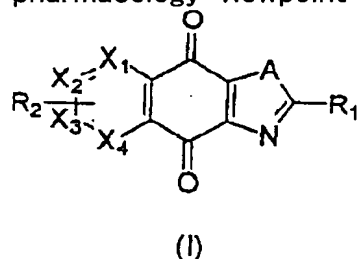
1, 4-dihydro - It is the therapy application to the hetero aromatic series of 1 and 4-dioxo naphthalene and use of a 3 ring type derivative, and the new molecular entity list obtained. This invention relates to the new compound obtained by use of the salt permitted from the nitrogen content 3 ring type derivative and pharmacology-viewpoint for gaining drugs aiming at the illness in connection with change of a vein function, and/or the treatment of the inflammatory edema, and the list. This invention is 1 and 4-dihydro in more detail. - It is related with the hetero aromatic series of 1 and 4-dioxo naphthalene, and a 3 ring type derivative.

Setting to U.S. Pat. No. 3,084,165, Schellhammer C.W., Petersen S., and Domack G. are 6, the 7-diamino -5, and 8-dihydro. - Composition of the derivative permuted in the 2nd place, 5 and 8-dioxo quinoline and the imidazo (4, 5-g) quinoline from an aldehyde, is announced.

In Collect.Czech.Chem.Comm.56(9) by Yanni A.S., and the paper of 1919-1925 (1991), it is 6-chloro. - 5, 8-dihydro - Composition by the reaction with composition of the new heterocycle derivative of the quinone from 5 and 8-dioxo quinoline hydrochloride especially an amide, thio urea, a semicarbazide, or thiosemicarbazide is announced.

In paper Ann.624,108-119 (1159) by Schellhammer C.W. and Petersen S., it is 6 and 7-dihalo. - 5, 8-dihydro - Preparation of the 3 ring type derivative from 5 and 8-dioxo quinoline is announced. To the last, it is the Germany ***** of Schellhammer C.W., Koenig H.B., Petersen S., and Domack G. 4, 9-dihydro which were permuted by No. 1,137,022 in the 2nd place with the heterocycle derivative - Preparation of 4 and 9-dioxo CHIAZORO (4, 5-g) quinoline is announced.

It takes charge of the salt permitted from the nitrogen content 3 ring type derivative and pharmacology-viewpoint concerning this invention to the following general formula. :



inside of formula, and A -- sulfur, an oxygen atom, or R3-N set -- it is -- here -- R3 -- a hydrogen atom -- It is the hetero ring which is not permuted [the ring which is not permuted / C1 - C5 alkyl group, permutation-ization, or /, permutation-ization, or]. X1, X2, X3, and X4 are a carbon atom or a nitrogen atom independently. R1 is a hetero ring which has the hetero atom which is not permuted [the ring which is not permuted / C1 - C5 alkyl group, permutation-ization, or /, 1, two or more permutation-ization, or]. R2 is a hydrogen atom, or C1 - C5 alkyl group.

: about the new product of further the following [this invention] -4, 9-dihydro-4, and 9-dioxo-2-(4-fluoro phenyl)-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline;

- 4, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-(3-pyridyl)-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline;

- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(3-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(4-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline;
- 2-(2, 4-difluoro phenyl)-4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo CHIAZORO (4, 5-g) quinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-pyridyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline sulfate;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(3-furil)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-g) quinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (5, 4-g) quinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-f) isoquinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (5, 4-f) isoquinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-f) isoquinoline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (4, 5-g) quinoxaline;
- 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoxaline;
- 4, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-(2-furil)-7-methyl-CHIAZORO (4, 5-f) isoquinoline.

This invention relates also to the further following intermediate product. : -7-amino-6-chloro -5, 8-dihydro - 5, 8-dioxo-isoquinoline;

- 6-amino-7-chloro -5, 8-dihydro - 5, 8-dioxo-isoquinoline.

this invention -- further -- : and treatment [of a functional and structural venous insufficiency]: -- treatment [of - bleeding pathology];

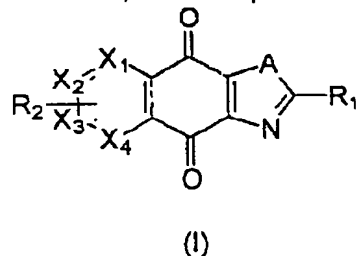
- Treatment of migraine;

- Treatment of a flesh-and-blood knot, the skin, and heart blood vessel inflammation;

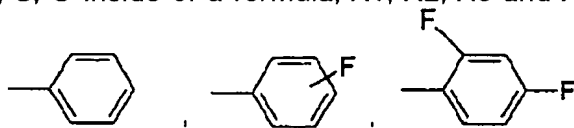
- Treatment of the shock condition characterized by the remarkable fall of an arterial blood pressure, especially a septic ** shock condition;

It is related with the salt permitted from the nitrogen content 3 ring type derivative and pharmacology-viewpoint equivalent to the above-mentioned general formula (I) for gaining the drugs of a ** sake.

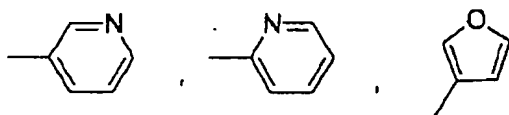
In detail, the compound of this invention is equivalent to the following general formula (I),



(A= - NH, S, O inside of a formula, X1, X2, X3 and X4=C or N)



R1 =



They are R2=H and CH3.

This invention relates also to the salt of the compound in which salt formation of a formula (I) is still more possible. It relates to these salts also at the addition salt of the addition salt of a mineral acid, for example, a hydrochloric acid, a bromic acid, a sulfuric acid, a phosphoric acid, or a nitric acid and an organic acid, for example, an acetic acid, a propionic acid, oxalic acid, a citric acid, a maleic acid, a fumaric acid, a succinic acid, and a tartaric acid.

This invention is illustrated by the following non-limiting example.

The example currently displayed by the number is equivalent to a new molecular entity, and the example which contains an alphabetic character on the other hand is equivalent to a well-known compound.

In all examples, analysis was carried out as follows.

- Melting point: Leica-Reichert model It carries out with WME "Kofler bench" mold equipment.
- Thin-layer chromatography: Gain with UV254 fluorescence drop (reference 805023) on a silica gel plate with a MACHEREY-NAGEL mold thickness of 0.25mm. The elution solvent is displayed per each compound.
- Mass spectrum: Carry out with an AEI MS-50 mold photometer. Ionization mode is displayed per each analysis.
- NMR Spectrum: NMR of ¹H and ¹³C A spectrum is 270 with a JEOL mold photometer. And 68MHz It carries out in each or carries out in each (400MHz and 100MHz) with a BRUCKER mold photometer. The deuteration solvent to be used is displayed per each analysis.
- Infrared spectrum: Gain with a NICOLET205 FT-IR mold photometer.

They are KBr. It carries out by making it distribute at 1% (m/m) to inside.

Example 14, 9-dihydro-4, and 9-dioxo-2-(4-fluoro phenyl)-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline 6, 7-diamino -5, 8-dihydro-5, and 8-1.0g [which was dissolved in 15ml water] (5.29mole) dioxo quinoline 0.567ml (5.29mole) 4-fluoro benzaldehyde -- and -- A 1.800ml glacial acetic acid is added at a room temperature. It agitates for 30 minutes, and the brown dregs formed are filtered with frit glass, flowing back this reaction mixture, and a cake (base : silica; eluate : dichloromethane) refines. Decolorize the solid-state obtained, and it is made to recrystallize with a 500ml methanol, and is the shape of brown. 0.8g 4, 9-dihydro - 4 and a 9-dioxo-2-(4-fluoro phenyl)-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline are obtained.

Yield: 52%F:>260 degree-CRf:0.50(CH₂Cl₂/methanol, 90/10) SM(I. E.):m/z 293 (M+.)

NMR ¹H(DMSO d₆):delta (ppm)

14.48 (1s,1H,NH)

8.97(m,1H,H-7)

8.43(d,1H,H-S,JH₅-H₆ =7.94Hz)

8.27(m,2H,H-2',H-6')

7.81(m,1H,H-6)

7.39(m,2H,H-3',H-5')

NMR ¹³C(DMSO d₆): delta (ppm)

176.47(1C,C=O)

160.45(1C,Cquat)

153.25(1C,C-7)

152.58(1C,Cquat)

148.93(1C,Cquat)

140.33(1C,Cquat)

134.24(1C,C-5)

130.07(1C,Cquat)

129.23(2C,C-3',C-5')

127.43(1C,C-6)

116.23 (1C, Cquat) 116.23 or 115.90 (2C and C-2', C-6')

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

3225(NH);1663,1644(C=O)

Example 24, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-(3-pyridyl)-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline It dissolved in 15ml water. 900mg (4.77mole) 6 and the 7-diamino -5, 8-dihydro - To 5 and 8-dioxo quinoline 0.450ml (4.77mole) 3-pyridine carboxy aldehyde and a 1.80ml glacial acetic acid are added at a room temperature. It agitates for 45 minutes, the brown dregs formed are filtered with frit glass, flowing back this reaction mixture, and it washes with ice-cooling water, and a cake (base : silica; eluate : 98 / the dichloromethane/methanol of 2 - 95/5) refines. Decolorize the solid-state obtained, and subsequently it is made to recrystallize with 98/2 of dichloromethane / methanol mixture, and is the shape of a red crystal. 700mg 4, 9-dihydro - 4 and a 9-dioxo-2-(3-pyridyl)-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline are obtained.

Yield: 53%F:> 260 degree-CRf:0.50 (a CH₂Cl₂/methanol, 90/10)

SM(I.E.):m/z- 276 (M+.)

NMR 1H(DMSO d₆):delta (ppm)

14.50 (1s,1H,NH)

9.36(s,1H,H-2')

8.97(d,1H,H-7,JH₆-H₇ =4.57Hz)

8.68(d,1H,H-5,JH₅-H₆ =4.88Hz)

8.53(d,1H,H-6',JH_{5'}-H_{6'} =8.24Hz)

8.45(d,1H,H-4',JH_{4'}-H_{5'} =7.93Hz)

7.82(m,1H,H-6')

7.57(m,1H,H-5')

NMR 13C(DMSO d₆): delta (ppm)

176.53(1C,C=O)

174.45(1C,C=O)

153.31(1C,C=7)

151.32(1C,Cquat)

150.83(1C,C-2')

148.90(1C,Cquat)

147.71(1C,C-6')

134.32(1C,C-5)

134.54(1C,C-4')

130.14(1C,Cquat)

127.49(1C,C-6)

125.54(1C,Cquat)

124.01(1C,C-5')

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

3104(NH);1660,1646(C=O)

Example 34, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline 0.80g (3.84mole) 6-amino-7-chloro -5, 8-dihydro - To 5 and 8-dioxo quinoline The 5.53g (23.02mole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 9.6ml water is added at a room temperature. after 5 minutes and 2-fluoro benzaldehyde of 405microl (3.84mmole) -- and -- If 880microl glacial acetic acid is added to a reaction mixture, it will be discolored blue. This reaction mixture is agitated at 80 degrees C for 10 minutes, the black dregs formed are filtered with frit glass, and, subsequently it washes by ethanol. thus, brown solid-state obtained 400ml chloroform -- melting -- and -- It washes with 400ml water. An organic phase is dried with a calcium chloride, and evaporation is carried out until it gets dry. A cake (base : silica; eluate : 99/1 of dichloromethane/isopropanols) refines the yellow product obtained, and it is 4 and 9-dihydro [yellow-like / 0.30g]. - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- A CHIAZORO (4, 5-g) quinoline is obtained.

Yield: 25%F:> 260 degree-CRf:0.60 (a CH₂Cl₂/methanol, 97/3)

SM(I.E.):m/z 310 (M+.)

NMR 1H(CDCl₃):delta (ppm)

9.04(d,1H,H-7,JH₆-H₇ =9.55Hz)

8.63(d,1H,H-5,JH₅-H₆=9.54Hz)

8.52(m,1H,H-6')

7.76(m,1H,H-6)

7.52(m,1H,H-4')

7.25(m,2H,H-3',H-5')

NMR 13C(CDCl₃): delta (ppm)

176.60,176.18(2C,C=O)

162.94(1C,C-2')

158.44(1C,C-2)

154.06(1C,C-7)

148.34(1C,Cquat)

135.34(1C,C-5)
 133.58(2C,C-6,Cquat)
 129.52(2C,Cquat,C-6')
 127.44(1C,C-4')
 124.58(2C,C-5,Cquat)
 115.77,115.68(2C,C-1',C-3')

IR(KBr): μ (cm⁻¹)

3045(CH);1682,1671(C=O)

Example 44, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(3-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline 1.80g (8.60mmole) 6-amino-7-chloro -5, 8-dihydro - It dissolved in 22ml water at 5 and 8-dioxo quinoline. A 12.44g (51.70mmole) nona hydration-ized sodium sulfide is added at a room temperature. If a 4.14g (17.23mmole) nona hydration-ized sodium sulfide is added to this reaction mixture 2 hours after at 40 degrees C, it discolors blue and it ranks second. 0.911ml (8.60mmole) 3-fluoro benzaldehyde and a 1.960ml acetic acid are added to it. This reaction mixture is maintained at 80 degrees C for 1.5 hours, and the brown dregs formed are filtered with frit glass, and it washes by 150ml ethanol. thus, brown solid-state obtained 500ml chloroform -- melting -- and -- It washes with 500ml water. Subsequently, an organic phase is dried with a calcium chloride, and evaporation is carried out until it gets dry. Thus, a cake (base : silica; eluate : 99/1 of dichloromethane/isopropanols) refines the powder obtained, and it is 4 and 9-dihydro [yellow crystal-like / 0.80g]. - 4, 9-dioxo -2 -(3-fluoro phenyl)- A CHIAZORO (4, 5-g) quinoline is obtained.

Yield: 30%F:> 260 degree-CRf:0.43 (a CH₂Cl₂/diethyl acetic acid, 80/20)

SM(I.E.):m/z 310 (M+.)

NMR 1H:(CDCl₃) δ (ppm)

9.11(d,1H,H-7,JH₆-H₇ =4.58Hz)

8.70(d,1H,H-5,JH₅-H₆ =7.93Hz)

7.91(m,2H,H-2',H-6')

7.78(m,1H,H-5')

7.53(m,1H,H-6)

7.31(m,1H,H-4')

NMR 13C(CDCl₃): δ (ppm)

176.55(2C,C=O)

164.50(1C,C-3')

161.20(1C,Cquat)

154.28(1C,C-7)

148.80(1C,Cquat)

141.75(1C,Cquat)

135.71(1C,C-5)

131.50(1C,C-6)

129.40(1C,Cquat)

127.05(1C,C-5')

123.50(1C,C-6')

129.40(2C,Cquat)

114.55(2C,C-2',C-4')

IR(KBrR): μ (cm⁻¹)

1671(C=O)

Example 54, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(4-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline 0.80g (3.84mmole) 6-amino-7-chloro -5, 8-dihydro - To 5 and 8-dioxo quinoline The 5.53g (23.02mmole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 9.6ml water is added at a room temperature. after 5 minutes and 4-fluoro benzaldehyde of 411microl (3.84mmole) -- and -- If the glacial acetic acid of 880microl is added to this reaction mixture, it will be discolored blue. The reaction mixture is maintained at 80 degrees C for 10 minutes, the brown dregs formed are filtered with frit glass, and, subsequently it washes by ethanol. thus, brown solid-state obtained 600ml chloroform -- melting -- and -- It washes with 700ml water. The organic phase

is dried with a calcium chloride, and evaporation is carried out until it gets dry. A cake (**-SU : silica; eluate : 99/1 of dichloromethane/isopropanols) refines the yellow product obtained, and it is 4 and 9-dihydro [yellow crystal-like / 0.27g]. - 4, 9-dioxo -2 -(4-fluoro phenyl)- A

CHIAZORO (4, 5-g) quinoline is obtained.

Yield: 23%F:> 260 degree-CRf:0.60 (a CH₂Cl₂/methanol, 97/3)

SM(I.E.):m/z 310 (M+.)

NMR 1H(DMSO d₆):delta (ppm)

9.09(m,1H,H-7)

8.54(d,1H,H-5,JH5-H6 =8.43Hz)

8.31(m,2H,H-2',H-6')

7.95(m,1H,H-6)

7.46(m,2H,H-6',H-5')

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

3052(CH);1678,1667(C=O)

Example 62-(2, 4-difluoro phenyl)-4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo CHIAZORO (4, 5-g) quinoline 1.220g (5.80mmole) 6-amino-7-chloro -5, 8-dihydro - It dissolved in 21.6ml water at 5 and 8-dioxo quinoline. A 4.220g (17.50mmole) nona hydration-ized sodium sulfide is added at a room temperature. After 10 minutes, if a 0.64ml (5.85mmole) 2 and 4-difluoro benzaldehyde and a 1.33ml glacial acetic acid are added to this reaction mixture, it will be discolored blue. The reaction mixture is maintained at 80 degrees C for 4 hours, the black dregs formed are filtered with frit glass, and, subsequently it washes by ethanol. thus, brown solid-state obtained 250ml chloroform -- melting -- and -- It washes with 150ml water.

The organic phase is dried with a calcium chloride, and evaporation is carried out until it gets dry.

A cake (base : silica; eluate : 99.5/0.5 of dichloromethane/isopropanols) refines the yellow product obtained, and it is the shape of a yellow crystal. 0.821g 2-(2, 4-difluoro phenyl)-4, 9-dihydro - 4 and 9-dioxo CHIAZORO (4, 5-g) quinoline is obtained.

Yield: 43%F:> 260 degree-CRf:0.46 (a CH₂Cl₂/methanol, 99/1)

SM(I.E.):m/z 328 (M+.)

NMR 1H(CDCl₃):delta (ppm)

9.11(d,1H,H-7,JH6-H7 =4.58Hz)

8.67(m,2H,H-5,H-6')

7.79(m,1H,H-6)

7.09(m,2H,H-3',H-5')

NMR 13C(CDCl₃): delta (ppm)

177.02,176.57(2C,C=O)

167.10(1C,C-2')

154.74(1C,C-7)

148.89(1C,Cquat)

135.71(1C,C-5)

131.54(2C,Cquat)

129.85(1C,C-6')

127.94(1C,C-6)

113.21(1C,Cquat)

113.17(1C,C-5')

105.25(1C,Cquat)

104.88(1C,C-3')

104.51(1C,Cquat)

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

3071(CH);1683,1670(C=O)

Example 74, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-pyridyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoline sulfate 200ml It dissolved in chloroform. 200mg (0.68mmole) 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-pyridyl)- The sulfuric acid of 56microl (0.68mmole) is added to a CHIAZORO (4, 5-g) quinoline at 0 degree C. the orange dregs which agitate a reaction mixture at a room temperature for 30 minutes, and are

formed -- frit glass -- filtering -- the ether -- subsequently it washes by the pentane and orange crystal-like 266mg 4, 9-dihydro-4, and 9-dioxo-2-(2-pyridyl)-CHIAZORO (4, 5-g) quinoline sulfate are obtained.

Yield: 100%F:> 260 degree-CRf:0.48 (a CH₂Cl₂/methanol, 98/2)

NMR 1H(DMSO d₆):delta (ppm)

9.05(d,1H,H-7,JH6-H7 =4.58Hz)

8.76(d,1H,H-6',JH5-H6 =4.96Hz)

8.56(d,1H,H-5,JH5-H6=7.94Hz)

8.33(d,1H,H-3',JH3-H4 =8.93Hz)

8.10(m,1H,H-4')

7.93(m,1H,H-6)

7.68(m,1H,H-5')

4.02(1s,1H,NH+)

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

3392(NH+);1687,1674(C=O)

Example 84, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(3-furil)- CHIAZORO (4, 5-d) quinoline 2.00g (9.6mmole) 6-amino-7-chloro -5, 8-dihydro - It dissolved in 36ml water at 5 and 8-dioxo quinoline. A 13.85g (57.4mmole) nona hydration-ized sodium sulfide is added at a room temperature. if the color of a solution changes from red to blue after heating at 40 degrees C -- first -- Subsequently a 2.74ml glacial acetic acid is added for 0.923g (9.6mmole) 3-furaldehyde. The dregs of light brown color form after 1-hour churning. It ranks second. A 100ml sodium carbonate (5%) is added, and precipitate is terminated. The dregs are filtered, and it washes with water, and dries, and a flash plate column refines (base: silica; desiccation deposit; eluate : 97.5/2.5 of dichloromethane/ethyl acetate). Decolorize in a methanol the yellow crystal obtained after the evaporation of the solvent under reduced pressure with a black charcoal, and it is made to recrystallize, and is the shape of a yellow crystal. 0.308g 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(3-furil)- A CHIAZORO (4, 5-g) quinoline is obtained.

Yield: 11%Rf:0.43 (a CH₂Cl₂/diethyl acetic acid, 75/25)

SM(I.E.):m/z 282 (M+.)

NMR 1H(CD₂Cl₂):delta (ppm)

9.06(dd,1H,H-7,JH6-H7 =4.58Hz,JH5-H7 =1.83Hz)

8.61(dd,1H,H-5,JH5-H6 =7.93Hz,JH5-H7 =1.83Hz)

8.30(s,1H,H-2')

7.75(dd,1H,H-6,JH5-H6 =7.93Hz,JH6-H7=4.58Hz)

7.61(m,1H,H-5')

7.00(m,1H,H-4')

NMR 13C(CD₂Cl₂): delta (ppm)

187.42(1C,C=O)

186.27(1C,C=O)

170.73(1C,Cquat)

168.56(1C,Cquat)

154.81(1C,C-7)

145.48(1C,C-2')

144.53(1C,C-5')

139.54(1C,Cquat)

135.88(1C,C-5)

128.29(1C,C-6)

121.25(1C,Cquat)

117.77(1C,Cquat)

109.41(1C,C-4')

102.29(1C,Cquat)

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

1683,1655(C=O)

Example 94, 9-dihydro - 4, 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-g) quinoline 0.50g (2.4mmole) 7-

amino-6-chloro -5, 8-dihydro - The 3.45g (14.4mmole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 6ml water is added at a room temperature to 5 and 8-dioxo quinoline. 40 degrees C -- the 5-minute churning back and the benzaldehyde of 243microl (2.4mmole) -- and -- If the glacial acetic acid of 550microl is added to this reaction mixture, it will be discolored blue. The reaction mixture is diluted with 40 degrees C under 1000ml chloroform after 5 minutes. an organic phase is extracted -- it washes 3 times with water of 400 ml, and dries with a calcium chloride, and evaporation is carried out by reduced pressure. Thus, a cake (base : silica; eluate : 99/1 of dichloromethane/methanols) refines the powder obtained, and it is 4 and 9-dihydro [yellow crystal-like / 0.25g]. - A 4 and 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-g) quinoline is obtained.

Yield: 36%F:> 260 degree-CRf:0.53 (a CH₂Cl₂/methanol, 98/2)

SM(I.E.):m/z 292 (M+.)

NMR 1H(CDCl₃):delta (ppm)

8.90(d,1H,H-6,JH6-H7 =4.26Hz)

8.33(d,1H,H-8,JH7-H8 =7.63Hz)

7.94(d,2H,H-2',H-6',JH2'-H3' =JH5'-H6' =7.01Hz)

7.52(m,1H,H-7)

7.31(m,3H,H-3',H-4',H-5')

NMR 13C(CDCl₃): delta (ppm)

154.45(1C,C-6)

134.41(1C,C-8)

132.27(1C,C-7)

128.87(2C,C-3',C-5')

127.45(2C,C-2',C-6')

127.09(1C,C-4')

123.55(1C,Cquat)

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

1687,1654(C=O)

Example 104, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (5, 4-g) quinoline 0.300g (1.43mmole) 7-amino-6-chloro -5, 8-dihydro - The 2.073g (8.63mmole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 6ml water is added at a room temperature to 5 and 8-dioxo quinoline. this reaction mixture -- 40 degrees C -- the 5-minute churning back and 2-fluoro benzaldehyde of 151microl (1.41mmole) -- and -- If the glacial acetic acid of 330microl is added to this reaction mixture, it will be discolored blue. The reaction mixture is diluted with 55 degrees C under 1000ml chloroform after 10 minutes. The organic phase It washes 3 times with 200ml water, and dries with a calcium chloride, and evaporation is carried out by reduced pressure. Thus, a cake (base : silica; eluate : 95/5 of dichloromethane/ethanol) refines the powder obtained, and it is 4 and 9-dihydro [yellow crystal-like / 0.400g]. - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- A CHIAZORO (5, 4-g) quinoline is obtained.

Yield: 90%F:> 260 degree-CRf:0.56 (a CH₂Cl₂/methanol, 98/2)

SM(I.E.):m/z 310 (M+.)

NMR 1H(CDCl₃):delta (ppm)

9.14(d,1H,H-6,JH6-H7 =4.88Hz)

8.61(m,2H,H-8,H-6')

7.75(m,1H,H-7)

7.57(m,1H,H-4')

7.34(m,2H,H-3',H-5')

NMR 13C(CDCl₃): delta (ppm)

177.88(1C,C=O)

158.94(1C,C-2)

154.97(1C,C-6)

134.94(1C,C-8)

133.93(1C,C-7)

130.18(1C,C-6')

127.61(1C,C-4')

125.15(1C,C-5')

116.50(1C,C-3')

116.19(1C,C-1')

IR(KBr): μ (cm⁻¹)

1693,1659(C=O)

Example 114, 9-dihydro - The synthetic :7-amino-6-chloro -5 of a 4 and 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-f) isoquinoline intermediate product, 8-dihydro - 5, 8-dioxo isoquinoline 8.20g dissolved in the 350ml acetic acid 6 of (0.036mmole), 7-dichloro -5, 8-dihydro - The 3.74g (0.057mmole) sodium nitride which dissolved in 16ml is added to 5 and 8-dioxo isoquinoline. This reaction mixture is stirred at 1000 degrees C for 2 hours. The this reaction mixture cooling-back and the ether of 300 ml are added. The appearing dregs are filtered. A flash plate column (base: silica; solid-state deposit; eluate : ethyl acetate of 100 %) refines these dregs, and it is 5.34g 7-amino-6-chloro. - 5, 8-dihydro - 5 and 8-dioxo isoquinoline is obtained.

Yield: 72%NMR ¹H(CD₂Cl₂): δ (ppm)

9.32(s,1H,H-1)

9.25(s,2H,NH₂)9.00(d,1H,H-3,JH₃-H₄ =4.89Hz)7.82(d,1H,H-4,JH₃-H₄ =4.88Hz)IR(KBr): μ (cm⁻¹)3354(NH₂);1610,1588(C=O)

4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-f) isoquinoline (Example 11) 1.20g (5.7mmole) 7-amino-6-chloro -5, 8-dihydro - The 8.31g (34.6mmole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 42.4ml distilled water is all added to 5 and 8-dioxo isoquinoline at once. a room temperature -- after 1-hour churning and a 0.59ml (5.8mmole) benzaldehyde -- subsequently to this reaction mixture a 1.31ml glacial acetic acid is dropped, and it serves as red. Chloroform extracts a reaction mixture after churning of 2 hours. The organic phase is washed with water, and evaporation is carried out until it dries, filters and gets dry with a calcium chloride. Subsequently, a flash plate column refines the product (base : silica; liquid deposit; 80/20 of dichloromethane/ethyl acetate). It decolorizes by the black charcoal and is 4 and 9-dihydro [of the shape after recrystallization and of a yellow crystal / 0.50g] with a methanol. - A 4 and 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (5, 4-f) quinoline is obtained.

Yield: 30%Pf : 238 degree-CRf:0.56(CH₂Cl₂/diethyl acetic-acid, 80/20) SM(I. E.):m/z 292 (M+.)NMR ¹H(CD₂Cl₂): δ (ppm)

9.51(s,1H,H-5)

9.12(d,1H,H-7,JH₇-H₈ =4.58Hz)8.16(dd,2H,H-2',H-6',JH₂'-H₃' =JH₅'-H₆' =7.36Hz,JH₂'-H₄' =JH₄'-H₆' =1.83Hz)8.00(d,1H,H-8,JH₇-H₈ =4.58Hz)

7.60(m,2H,H-3',H-5')

7.55(m,1H,H-4')

NMR ¹³C(CD₂Cl₂): δ (ppm)

177.68(2C,C=O)

165.33(1C,Cquat)

156.19(1C,C-7)

149.73(1C,C-5)

138.66(1C,Cquat)

133.06(1C,C-4')

132.27(1C,Cquat)

129.41(2C,C-3',C-5')

128.07(2C,C-2',C-6')

118.97(1C,C-8)

IR(KBr): μ (cm⁻¹)

1684,1659(C=O)

Example 124, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (5, 4-f) isoquinoline

1.13g (5.4mmole) 7-amino-6-chloro -5, 8-dihydro - The 7.80g (32.5mmole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 6ml water is added to 5 and 8-dioxo isoquinoline at a room temperature. It will become blue if 2-fluoro benzaldehyde of 572microl (5.4mmole) and a 1250ml glacial acetic acid are added to this reaction mixture after 4-hour churning at 45 degrees C. The reaction mixture is cooled even to a room temperature after 5 minutes at 45 degrees C, and, subsequently to 1000ml chloroform, the contents of the reaction flask are poured in. The organic phase It washes 3 times with 400ml water, and dries with a calcium chloride, and evaporation is carried out by reduced pressure.

Thus, it is a cake (base : silica; eluate : 95/5 of dichloromethane/ethyl acetate) about the powder obtained.

It comes out and refines and is 4 and 9-dihydro [yellow crystal-like / 0.40g]. - 4, 9-dioxo -2 - (2-fluoro phenyl)- A CHIAZORO (5, 4-f) isoquinoline is obtained.

Yield: 24%F:> 260 degree-CRf:0.50 (a CH₂Cl₂/diethyl acetic acid, 80/20)

SM(I.E.):m/z 310 (M+.)

NMR 1H(CD₂Cl₂):delta (ppm)

9.52(s,1H,H-5)

9.12(d,1H,H-7,JH7-H8 =4.88Hz)

8.53(m,1H,H-6')

8.01(d,1H,H-8,JH7-H8=5.19Hz)

7.60(m,1H,H-4')

7.37(m,2H,H-3',H-5')

NMR 13C(CD₂Cl₂): delta (ppm)

156.31(1C,C-7)

153.83(1C,Cquat)

149.85(1C,C-5)

138.84(1C,Cquat)

134.60(1C,C-6')

130.14(1C,C-4')

125.67(2C,C-5',Cquat)

119.06(1C,C-8)

116.98(1C,C-3')

116.67(1C,C-1')

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

1673(C=O)

Example 134 and 9-dihydro -4, synthetic :6-amino-7-chloro [of a 9-dioxo-2-(2-fluoro phenyl)-CHIAZORO (4, 5-f) isoquinoline intermediate product] -5, 8-dihydro-5, and 8-dioxo isoquinoline

It dissolved in 500ml chloroform. 17.00g (0.075mole) 6 and 7-dichloro -5, 8-dihydro - It lets an ammonia style pass to the suspended solid of 5 and 8-dioxo isoquinoline for 25 minutes. The temperature of a reaction mixture rises from 26 degrees C to 50 degrees C, and a color turns into dark red, and dregs begin to appear. Evaporation of the superfluous solvent is carried out by reduced pressure, and solid-state residue is obtained, and it is 6-amino-7-chloro -5 and 8-dihydro. - It is 5 and 8-dioxo isoquinoline and 7-amino-6-chloro -5, and 8-dihydro. - Including the mixture of 5 and 8-dioxo isoquinoline, it is washed with water, is filtered, and is dried, and, subsequently it is a medium-voltage column (base : silica; eluate : 80/20 of dichloromethane/ethyl acetate).

it comes out and refines -- 6-amino-7-chloro [of 0.203 g] -5, 8-dihydro-5, and 8-dioxo isoquinoline is obtained.

Yield: 1.3%NMR 1H(CD₂Cl₂):delta (ppm)

9.37(s,2H,NH₂)

9.35(s,1H,H-1)

9.02(d,1H,H-3)

7.87(d,1H,H-4)

IR(KBr):mu(cm⁻¹) 3409(NH₂); -- 1632 and 1614 (C=O)

4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-f) isoquinoline (Example 13)

0.150g (0.72mmole) 6-amino-7-chloro -5, 8-dihydro - To 5 and 8-dioxo isoquinoline It dissolved in 2.7ml water. A 1.040g (4.3mmole) nona hydration-ized sodium sulfide is added at a room temperature. 50 degrees C -- after 2-hour churning and 2-fluoro benzaldehyde of 6microl (0.72mmole) -- and -- Adding 164micro of glacial acetic acids of 1 to a reaction mixture, it becomes blue. Dregs are filtered after 20 minutes, and with the water of 10ml, it washes 3 times, and dries, and a flash plate column (base : silica; eluate : 80/20 of dichloromethane/ethyl acetate) refines, and it is the shape of a yellow crystal. 0.075g 4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- A CHIAZORO (4, 5-f) isoquinoline is obtained.

Yield: 34%F:> 260 degree-CRf:0.61 (CH₂Cl₂/acetic-acid diethyl, 80/20)

SM(I.E.):m/z 310 (M+.)

NMR 1H(CD₂Cl₂):delta (ppm)

9.44(s,1H,H-8)

9.14(d,1H,H-6,JH5-H6 =4.88Hz)

8.51(m,1H,H-6')

8.08(d,1H,H-5,JH5-H6=5.19Hz)

7.60(m,1H,H-4')

7.37(m,2H,H-3',H-5')

NMR 13C(CD₂Cl₂):delta (ppm)

178.47,177.39(2C,C=O)

163.12(1C,Cquat)

159.30(1C,Cquat)

156.67(1C,C-6)

153.74(1C,Cquat)

149.00(1C,C-8)

138.50(1C,Cquat)

134.53(2C,C-6',Cquat)

130.06(1C-C4')

126.22(2C,C-5',Cquat)

119.87(1C,C-5)

117.00(1C,C-3')

116.69(1C,C-1')

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

1687,1658(C=O)

synthetic :6-amino-7-BUROMO [of an Example 144, 9-dihydro-4, and 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (4, 5-d) quinoxaline intermediate product] -5, 8-dihydro-5, and 8-dioxo quinoxaline It dissolved in the 160ml acetic acid. 4.0g (12.5mole) 6 and 7-dibromo -5, 8-dihydro - The 1.3g (20.0mole) sodium nitride which dissolved in 8.2ml water is added to the solution of 5 and 8-dioxo quinoxaline. Reflux heating of this reaction mixture is carried out for 2 hours.

The color becomes black from dark red. If a reaction mixture gets cold completely The 300ml ether is added. The dregs formed by this are filtered, and it dries, and is the shape of a blackish brown crystal. 3.2g 6-amino-7-BUROMO -5, 8-dihydro - 5 and 8-dioxo iso quinoxaline is obtained.

Yield: 100%SM(I. E.):m/z 254 (M+.)

NMR 1H(DMSO d₆): delta (ppm)

8.97,8.95(m,2H,H-2,H-3)

4, 9-dihydro - 4, 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (4, 5-g) quinoxaline (Example 14) 1.14g

(4.48mmole) 6-amino-7-BUROMO -5, 8-dihydro - The 7.54g (31.41mmole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 12ml water is added to 5 and 8-dioxo quinoxaline at a room temperature. this mixture -- the 1-hour reflux back and the benzaldehyde of 0.454 ml (4.48mole) -- and -- A 1.250ml acetic acid is added in order. This reaction mixture that became black is flowed back for 1 hour. It after a reaction mixture cools completely 300ml chloroform extracts. The organic phase It washes with 100ml water and dries with a calcium chloride, and evaporation is carried out until it subsequently gets dry. A cake (base : silica; eluate : 1000 / dichloromethane/ethyl acetate of 0 - 99/1) refines the orange powder obtained, and,

subsequently it is 4 and 9-dihydro [of the shape of a yellow crystal after recrystallizing / decolorization and / within dichloromethane / 0.50g]. - 4 and 9-dioxo-2-phenyl-CHIAZORO (4, 5-g) quinoxaline is obtained.

Yield: 38%F:> 260 degree-CRf:0.55 (a CH₂Cl₂/methanol, 97/3)

SM(I.E.):m/z 293 (M+.)

NMR 1H(CDCI₃):delta (ppm)

9.09,9.12(2d,2H,H-6,H-7,JH₆-H₇ =2.14Hz

8.19(d,2H,H-2',H-6'

7.58(m,3H,H-3',H-4',H-5')

NMR 13C(CDCI₃): delta (ppm)

178.55,179.30(2C,C=O)

148.82,148.40(2C,C-6,C-7)

145.07(1C,Cquat)

133.06(1C,C-4')

131.59(1C,Cquat)

129.46(2C,C-2',C-6')

128.02(2C,C-3',C-5')

IR(KBr):mu (cm⁻¹) -- 1698 and 1678 (C=O)

Example 154, 9-dihydro - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoxaline </U>

The 7.54g (35.0mmole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 16.5ml water is added to 1.50g (5.9mmole) 6-amino-7-BUROMO -5 and 8-dioxo quinoxaline which were dissolved in 16.5ml water at a room temperature. The 1-hour reflux back, 2-fluoro benzaldehyde of 0.632 ml (5.9mmole), and a 1.650ml acetic acid are added for a reaction mixture in order. It flows back for 1 hour, this reaction mixture that became black is cooled completely, and it ranks second. It extracts by 300ml dichloromethane. Organic phase It washes with 100ml water, and evaporation is carried out until it dries and gets dry with magnesium sulfate. A cake (eluate: base: silica; 100 / the dichloromethane/methanol of 0 - 99/1) refines the orange powder obtained, and it is 4 and 9-dihydro [of the shape of a yellow crystal after recrystallizing / decolorization and / within dichloromethane / 0.70g]. - 4, 9-dioxo -2 -(2-fluoro phenyl)- CHIAZORO (4, 5-g) quinoxaline is obtained.

Yield: 38%F:> 255 degree-CRf:0.60 (a CH₂Cl₂/methanol, 97/3)

SM(I.E.):m/z 311 (M+.)

NMR 1H(CD₂Cl₂):delta (ppm)

9.06 et 9.04(2d,2H,H-6,H-7,JH₆-H₇ =2.14Hz)

8.52(m,1H,H-6')

7.99(m,1H,H-5')

7.59(m,1H,H-4')

7.30(m,1H,H-3')

NMR 13C(CD₂Cl₂): delta (ppm)

149.17,148.82(2C,C-6,C-7)

134.71(1C,Cquat)

134.58(1C,Cquat)

130.10(1C,C-6')

125.65(1C,C-4')

125.59(1C,C-5')

116.94,116.63(2C,C-1',C-3')

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

1698,1679(C=O)

Example 164, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-(2-furil)-7-MECHIRUCHIAZORO (4, 5-g) quinoline 1.50g (6.75mmole) solid-state 6-amino-7-chloro -5, 8-dihydro - The 9.73g (40.50mmole) nona hydration-ized sodium sulfide which dissolved in 25.2ml water is added to a 5 and 8-dioxo-2-methyl quinoline. This mixture is agitated until blue appears at a room temperature for 6 hours. next, 584ml (6.75mmole) 2-furaldehyde -- subsequently a 1.93ml (33.7mole) glacial acetic acid is added. Organic product 500ml ethyl acetate extracts 5 times. An organic phase is doubled, and it

washes with water, and dries with magnesium sulfate, and evaporation is carried out by reduced pressure. A flash plate column refines a product with a light brown color of 0.70g obtained (eluate: base: silica; 100 / dichloromethane/isopropanol of 0 - 99.75/0.25), and it is 4 [of the shape after decolorization and of a yellow orange crystal] of 0.3lg(s), and 9-dihydro. - 4 and a 9-dioxo-2-(2-furyl)-7-MECHIRUCHIAZORO (4, 5-g) quinoline are obtained.

Yield: 16.3%F:> 260 degree-CRf:0.50 (a CH₂Cl₂/methanol, 99/1)

SM(I.E.):m/z 296 (M+.)

NMR ¹H(CD₂Cl₂):delta (ppm)

8.46(d,1H,H-5,JH₅-H₆ =7.94Hz)

7.71(d,1H,H-5')

7.60(d,1H,H-6,JH₅-H₆ =8.24Hz)

7.43(d,1H,H-3')

6.69(m,1H,H-4')

2.77(s,3H,CH₃)

NMR ¹³C(CD₂Cl₂): delta (ppm)

181.0 (1C,C=O)

146.7 (1C,C-5')

135.9 (1C,C-5)

128.1 (1C,C-6)

114.2 (1C,C-3')

113.7 (1C,C-4')

25.3(CH₃)

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

1723,1685(C=O)

Example a4, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-phenyl-1H-imidazo (4, 5-g) quinoline reference:C.A.59

P13957a yield: 71%F:> 260 degree-CRf:0.50 (a CH₂Cl₂/methanol, 90/10)

SM(I.E.):m/z 275 (M+.)

NMR ¹H(DMSO d₆):delta (ppm)

14.48 (1s,1H,NH)

9.99(m,1H,H-7)

8.45(d,1H,H-5,JH₅-H₆=7.33Hz)

8.24(m,2H,H-2',H-6')

7.83(m,1H,H-6)

7.61(m,3H,H-3',H-4',H-5')

NMR ¹³C(DMSO d₆): delta (ppm)

153.26(1C,C-7)

148.50(1C,Cquat)

134.25(1C,C-5)

130.08(1C,Cquat)

129.25(2C,C-3',C-5')

127.45(1C,C-6)

125.43(1C,C-4')

116.24,115.92(2C,C-2',C-6')

IR(KBr): mu (cm⁻¹)

3232(NH);1669,1650(C=O)

Example b4, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-phenyl-oxazolo (4, 5-g) quinoline reference:C.A.115

256051q yield: 61%F:> 260 degree-CRf:0.45 (a CH₂Cl₂/methanol, 95/5)

SM(I.E.):M/z 276 (MH+.)

NMR ¹H(CDCl₃):delta (ppm)

8.80(d,1H,H-7,JH₆-H₇ =4.00Hz)

8.44(d,1H,H-5,JH₅-H₆ =8.18Hz)

8.13(d,2H,H-2',H-6',JH_{2'}-H_{3'} =JH_{5'}-H_{6'} =7.63Hz)

7.56(m,1H,H-6)

7.35(m,3H,H-3',H-4',H-5')

NMR ^{13}C (CDCl_3): delta (ppm)

176.40,170.68(2C,C-4,C-9)

154.15(1C,C-7)

147.65(1C,Cquat)

134.93(1C,C-5)

132.90(1C,C-6)

129.07(1C,Cquat)

128.81(2C,C-3',C-5')

127.95(2C,C-2',C-6')

127.28(1C,C-4')

124.38(1C,Cquat)

IR(KBr): μ (cm^{-1})

1665,1623(C=O)

Example c4, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-phenyl-oxazolo (4, 5-g) quinoline reference:C.A.54 500g
yield: 36%F:> 260 degree-CRf:0.55 (a CH_2Cl_2 /methanol, 98/2)

SM(I.E.):m/z 292 (M+.)

NMR ^1H (CDCl_3):delta (ppm)

9.09(d,1H,H-7,JH6-H7 =4.88Hz)

8.65(d,2H,H-5,JH5-H6 =8.43Hz)

8.17(d,2H,H-2',H-6')

7.75(m,1H,H-6)

7.61(m,3H,H-3',H-4',H-5')

NMR ^{13}C (CDCl_3):delta (ppm)

176.55(2C,C=O)

154.48(1C,C-7)

148.80(1C,Cquat)

135.81(1C,C-5)

132.71(1C,C-6)

131.79,129.81(2C,C Cquat)

129.36(2C,C-3',C-5')

127.87(3C,C-2',C-4',C-6')

IR(KBr): μ (cm^{-1})

3051(NH);1665(C=O)

Example d4, 9-dihydro - 4 9-dioxo-2-(2-pyridyl)-oxazolo (4, 5-g) quinoline reference:C.A.55
19008b yield: 27%F:> 260 degree-CRf:0.52 (a CH_2Cl_2 /methanol, 97/3)

SM(I.E.):m/z 293 (M+.)

NMR ^1H (CDCl_3):delta (ppm)

9.04(d,1H,H-7,JH6-H7 =4.88Hz)

8.63(m,2H,H-5,H-6')

8.40(d,1H,H-3',JH3'-H4' =7.93Hz)

7.81(m,1H,H-4')

7.70(m,1H,H-6)

7.42(m,1H,H-5')

NMR ^{13}C (CDCl_3): delta (ppm)

154.06(1C,C-7)

149.47(1C,C-6')

148.39(1C,C-2')

143.80,142.33(2C,Cquat)

136.33(1C,C-4')

135.30(1C,C-5)

134.10,132.30(2-C,Cquat)

126.29(1C,C-6)

127.40(1C,C-3')

120.25(1C,C-5')

IR(KBr): μ (cm⁻¹)

3059(CH);1665(C=O)

Example e4, 9-dihydro - 4,9-dioxo-2-(3-pyridyl)-CHIAZORO (4, 5-g) quinoline reference:C.A.58 P5695e yield: 39%F> 260 degree-CRf:0.43 (a CH₂Cl₂/methanol, 95/5)

SM(I.E.):m/z 293 (M+.)

NMR ¹H(CDCl₃): δ (ppm)

9.36(s,1H,H-2')

9.12(d,1H,H-7,JH₆-H₇ =3.06Hz)

8.82(d,1H,H-6',JH_{5'}-H_{6'} =3.96Hz)

8.72(m,1H,H-5)

8.48(d,1H,H-4',JH_{4'}-H_{5'} =7.93Hz)

7.79(m,1H,H-6)

7.51(m,1H,H-5')

NMR ¹³C(CDCl₃): δ (ppm)

177.55,178.43(2C,C=O)

172.50(1C,Cquat)

154.68(1C,C-7)

153.15,148.70(2C,C-2',C-6')

135.91(1C,C-5)

134.93(1C,C-4')

129.81(1C,Cquat)

128.07(1C,C-6)

124.08(1C,C-5')

IR(KBr): μ (cm⁻¹)

1671(C=O)

Pharmacology property: It was shown that the compound of this invention and its research of a salt considered have a pharmacology property with various them. That is, almost all compounds have an alternative strong operation to a vein, and affect an arterial system only in concentration far higher than the concentration which does activity to a vein except for some animals, especially cerebral arteries (base a carotid artery, artery). To most known pharmacology-film receptors, these compounds did not crawl on compatibility at all again, but showed it only to **. Furthermore, these lowered the overvessel permeability which raises capillary resistance and is guided by the predetermined inflammation factor. It sets to mammalian, for example, a hamster, a rat, a guinea pig, and a rabbit, and these properties are in vitro conditions (an isolated blood vessel or vascular bed) and invivo. It proves under conditions. in For vitro research, melt the compound concerned so that it may become a pure aquosity solution or a DMSO (dimethyl sulfoxide) content solution.

in the gestalt of the aquosity solution which does not contain the compound concerned for vivo research, including DMSO -- setting -- the inside of a vein -- or inject intraperitoneally or administer orally using a supply tube in the capacity of 10 ml/kg through the oral root as a suspended solid in 1% of carboxymethyl cellulose.

Pharmacology research model contraction operation: In in vitro, the saphnous veins of a rat (Wister 200-250g), a rabbit (New Zealand, 2-2.5kg), and a guinea pig (Dunkin Hartley 250-300g), a femoral vein, a jugular vein, mesenteric veins, vena cava, etc. measure a contraction operation under static conditions in a list about the blood vessel capacitance or resistance ring of a femoral artery, a carotid artery, a basilar artery or a mesenteric artery, the pars thoracica aortae, or an abdominal aorta.

It maintains under a homaxial (isometric) condition using two hard yarn inserted in the blood vessel so that these rings might be put into the chamber for each organ (Mulvany is followed and it is [blood vessel / capacitance] 2.5ml about 25ml and a resistance blood vessel) and the damage over an inner bark might not break out. It is Amelioration Krebs about these blood vessels. It dips in a solution (it sets to mM and is NaCl=118; KCl=4.6; CaCl₂=2.5; MaSO₄=1.2;KH₂PO₄=1.17;NaHCO₃=25; glucose =11), and in pH=7.4, it adjusts at 37 degrees C with a thermostat using 95% of O₂ and the temperament mixture of 5% of CO₂, and continuation

aeration is performed. These rings adjust the optimum state in consideration of the relation of tension-die length.

The tension to generate offers an electric signal through the junction of a force sensor (Wheatstone bridge). The front stirrup which displays this signal by the Kipp & Zonen recorder is made to amplify before digitizing by computer (IOS, EMKA). Pharmacology research is done through several standardization prior contraction stimuli, using a depolarization solution (overpotassium mold obtained by replacing NaCl with KCl of the equivalent), being a pure physiological solution, and rinsing, and making it a balance repeatedly. Existence of an inner bark is checked by relaxation guided by raising the concentration of acetylcholine after stabilization of prior contraction of a blood vessel.

It is a pause blood vessel or the shrinkage force generated by the vascular ring which answers various compounds is studied through the electrical stimulation blood vessel (5-8Hz) by serotonin (raising concentration) by the "physiology" depolarization overpotassium solution (KCl:20, 40mM) according [and] to a noradrenalin (raising concentration).

Contraction is mg force or is displayed as maximum contraction [in the time of the depolarization by the "physiology" overpotassium solution] %.

A contraction operation is measured with the pressure produced also under dynamic flow conditions in in vitro by the vascular bed which gave perfusion by the stationary rate of flow. At mesentery level, it is T.Warner (British J.Pharmacol., 1990, Vol.99, pp) about the selective action to a vein.

It inquires using the duplex coincidence and the independent fusion model of the artery and vein network which were developed by 427-433. Separation of two networks is attained by cutting a blood vessel and an organization along the border in intestines. To these networks, it is 95% of O₂. And 5% of CO₂ Krebs which carried out aeration Perfusion of the solution (37.5 degrees C) is carried out by 2mlx min⁻¹.

in vivo **** -- the animal which anesthetized an artery and venous pressure -- setting -- the base -- pass the circulatory arrest made to start by expansion of the balloon catheter made to introduce in the bottom of conditions and left-artium level -- it measures. The tone (average circulation ***** in stationary blood volume) of a vein during a heart halt It measures by equilibrium. and it amends as a function of the relative difference of the compliance between these networks, and calculates from a vein and an arterial blood pressure (Samar& Coleman, Am.J.Physiol., 1978, and Vol.234:pp.H94-100; -- Yamamoto et al. --) Amj.Physiol., 1980, Vol.238:pp.H823-828.

It measures by analysis of the acoustic wave changed by the ceramic piezo transducer which appears on the lower stream of a river of the sleeve which it is transmitted [sleeve] to Riva Rocci in artery level according to the classic approach of the origin, and expands an arterial blood pressure automatically by the pressure generator on the tail of a rat for a conscious animal.

pass the computer analysis (software Visicap and Pack ICAP) of model ***** of the backside skin fringe of the hamster which is conscious in fluctuation of the intercept of the venule and an arteriole, video microscope observation record (the halogen light source and the monochrome CD video camera for an exposure ***** microscope Leitz Ergolux of HPR 610), and an elephant in microcirculation level -- in vivo It inquires.

The hair of the back of an animal is shaved after anesthesia by sodium pentobarbital (60 mg/kg, i.p. administration), and hair is extracted, and it enables it to put an observation chamber (Professor Gebhard, Heidelberg) on the skin of the back. Two parts of this chamber are sewn up after prudent removal of the thickness of the skin of the fixed level which can block observation. The carotid artery catheter for i.v. administration of the product concerned is installed 48h [of an operation] after.

Operation over induction type overcapillary transparency: Blood vessel transparency is examined by in vitro by measuring the extravasation of albumin.

It is determined using albumin affinity coloring matter (Evans blue).

Superfluous transparency is guided by the intradermal injection of the solution of a histamine, bradykinin, or zymosan.

This technique originates in a thing given in Beach & Steinetz, J.Pharmacol.Exp.Therap., 1961, and Vol.131:pp.400-406.

The abdomen wall of a rat (Wistar 200-250g) is shaved 1 hour before experiment initiation. or [carrying out root injection in the abdominal cavity film of the product which should be examined, 1 - 4 hours before making it a sacrifice] -- or it administers orally. A rat is anesthetized with halothane mixture. Intradermal injection of 0.10 or the 0.15ml (or a histamine 6.7 or 10microg) inflammation agent is carried out to the abdomen at them, and it is 0.5% in the vein of a phallus. An Evans blue 1ml intravenous injection is given. These injection is carried out to 30 quotas made into a sacrifice.

A rat is made into a sacrifice by decapitation after [of these two injection] 30 minutes. It puts into the glass tube which has ground glass opening which sets at least in the injection section of an inflammation agent, and cuts off the skin, and contains a 3ml emitting smoke hydrochloric acid. Digestion of the skin by HCl is carried out by putting it into a 37-degree C water bath 1h or more. Subsequently, 12.8% of 3ml benzalkonium chloride is added. 7ml dichloromethane is added for a preparation after 30-minute neglect. 1h of these tubes is agitated periodically. Suction removal of the aquosity phase is carried out, and an organic "dichloromethane" phase is filtered. as opposed to the blank (control) which contains only dichloromethane for optical density -- the wavelength of 620 nm -- a quantum is optically carried out by absorption.

The average of the optical density of various lots of treatment or a control animal is calculated, and, subsequently the rate of change of the treatment (experiment) animal in comparison with it of a control animal is calculated.

It should be guided by an inflammation agent, for example, a histamine, and bradykinin, and pass intravenous-bolus injection in the model of the backside skin fringe of a hamster in an operation of the compound to superfluous transparency. By Gimeno and others The developed approach () ["A new technique] using intravital videomicroscopy for macromolecular permeability measurement" 18 th European Congresson Microcirculation, Rome, and 1994 are followed. A video microscope and elephant analysis are used and it inquires by the quantum of the inside of the blood vessel of the fluorescence marker (FITC-dextran) which carries out bolus injection through a carotid artery catheter (they are 63 mg/kg per [which is defined by 1 ml/kg] capacity), and outside-of-the-blood-vessel fluorescence distribution. The combination (**** a 450-490nm excitation filter and 515nm stop filter) of the fluorescence light source and a filter is in this microscope as **.

Operation over capillary resistance: Amelioration of the petechial hemorrhage characteristic (negative pressure which guides the extravasation of an erythrocyte) measured by the approach originating in the blood vessel volumetry (angiosterrrometer) of Parrot estimates the rise of capillary resistance.

These researches are average weight. It carries out by the Wistar rat of the male of 200g (six weeks of abbreviation after the birth). The pars-basilaris-ossis-occipitalis field of the back is shaved, and, subsequently the paste on the basis of the derivative of thioglycolic acid and a calcium hydroxide draws out hair. After about 30 minutes, the skin is often rinsed and is dried. It sets without restraining a rat on the research day. 80mm low ***** is applied. If petechial hemorrhage (extravasation of an erythrocyte) is not accepted within 15 seconds, a pressure will be raised maintaining a decompression device at the same location.

the maximum low voltage (it expresses as mm mercury) in which petechial hemorrhage appears -- the base -- capillary resistance is expressed (before the treatment of arbitration). In the separate part of the back, lessons is taken for two measurement from each trial, and it is carried out.

It deals with a rat by the oral root. In another field of the skin, this trial is repeated until it takes a measure and petechial hemorrhage appears after predetermined time progress (generally 2, 4, 6h), and a new reduced pressure characteristic is obtained. Eye all or a comb model performs measurement.

the base -- in each processing time, it calculates per [which studied % fluctuation of the capillary resistance of the animal in comparison with capillary resistance] each compound, and

compares with a control group (only excipient) or a control group.

Operation over the induction pleurisy in a rat: The anti-inflammatory activity of the compound concerned is also studied by measuring inhibition of an edema and leucocyte migration after induction of the pleurisy in the rat by impregnation of the carrageenan to a pleural cavity (Almeida et al., J.Pharmacol.Exp.Therap., 1980, Vol.214;p.74).

With the compound concerned, oral processing of the rat is carried out after 2 and 4h of this injection at the 2h before list of injection of a carrageenan. Pleurisy is guided and a rat is sacrificed after predetermined time amount (6h) progress. ASUPIRESHON recovers a pleura fluid and the capacity is measured. A leukemic cell is measured using a "cel counter" technique. It is animal weight about the result. It displays as a white blood cell count in the exudate which expressed to 100g, and compares with it of a control lot.

example of a pharmacological action: the compound of this invention, and its salt considered -- most -- a noradrenalin -- electrical stimulation -- or contraction of the animal vein produced with a depolarization overpotassium solution is strengthened alternatively.

A contraction operation of the various compounds to the saphnous veins of the rabbit shrunk in advance with 40 depolarization "physiology" solution which has the potassium levels of mM(s) is illustrated. The maximum operation produced with each compound is displayed as % of the maximum contraction guided with a depolarization overpotassium solution, and ED50.

A compound Exam (the % maximum contraction) ED50 (nM) Example c 23**4 140 Example e 28**6 160 Example 1 11**3 600 Example 3 21**3 113 examples 5 39**8 100 Example 8 17**5 126 Example 10 30**845 Example 12 36**8 22 example 14 18**3150 For example, generally the fixed compound of this invention and its internal use of a salt considered strengthen the capillary resistance of a rat in the dosage of 0.01 - 5 mg/kg.

A compound The operation by the 4thh The operation by the 6thh (% to control) (% to control) Example c 5 mg/kg 23 19 Example d 5 mg/kg 21 23 Example 6 5 mg/kg 23 21 Example 7 5 mg/kg 31 24 Example a 0, 1 mg/kg 42 33 Example b 0, 1 mg/kg 21 13 Example e 0, 1 mg/kg 34 17 Example 2 0, 1 mg/kg 23 42 Example 3 0, 1 mg/kg 24 26 Example 4 0, 1 mg/kg 17 17 Example 14 0 and 1 mg/kg 19 23 For example, the fixed compound of this invention and its internal use of a salt considered reduce the overinflammatory transparency guided by the zymosan in a rat by the dosage of 0.1 - 5 mg/kg.

A compound The operation by the 2ndh The operation by the 4thh (% to control) (% to control) Example d 5 mg/kg - 23 - 7 Example a 0, 1 mg/kg 9 - 41 Example b 0, 1 mg/kg - 5 - 23 example 4 0, 1 mg/kg 3 - 37 Example 10 0, 1 mg/kg -7 -14 Example 15 0, 1 mg/kg -14 -17 The compound of this invention and its salt considered have very low toxicity further. for example, a mouse -- a remarkable toxicity operation after one internal use of 500 mg/kg, and death -- almost all compounds -- detailed -- Example c, Example d, Example 2, Example 3 (orange urine), and Example 5 (1 g/kg)

It was not come out and observed.

It was shown that it is non-cell damage nature until it resulted in the concentration by which almost all compounds especially Example C, Example 3, Example 4, and Example 6 are equivalent to the solubility in the inside of an aquosity medium to the fibroblast system (L929) of a mouse (based on the survival rate of the cell measured by the quantum of the cell nest of neutral red). Especially the example 3 is selected among the activity compounds of this invention.

It is shown that the compound of this invention and its salt considered can use the above for the therapy of Homo sapiens and an animal. Especially they are turned to a structure functional venous-insufficiency list at the shock disease which changes from the sharp fall of a typical anti-inflammation failure and an arterial blood pressure to the bleeding pathology by the blood vessel and the anti-inflammation component, and a list. In the case of the latter, a heart output can maintain an improvement of a vein return and, so, it can maintain an arterial blood pressure. A functional venous insufficiency is characterized by the dysesthesia which expansion of the surface vein of the membrum inferius and a superfluous escape, an edema, and a guide peg with an insufficient rest cannot finish bearing. This type of pathology may progress to a varix, valve incompetence, and the living body venous insufficiency characterized by the onset of nutritional disorder which results in venous thrombosis and ulcer damage further.

In this vein pathology, an inflammation component arises in a first stage story, and comes to show it off more clearly in the phase which progressed.

Based on the contraction operation over the vasoconstriction nature anti-inflammatory activity and cerebral arteries especially to overblood vessel transparency, the compound of this invention and its salt considered are applied also to migraine.

Therefore, this invention changes including the use as an active ingredient in preparation of the drugs for the Homo sapiens and the veterinary medicine-application of the above-mentioned compound and its salt considered, and a pharmacology compound, and these drugs and a pharmacology compound change here including the adjuvant of said compound and a salt permitted as physiologically at least as a kind, or a diluent.

the administration root which asks for the gestalt of these drugs and a pharmacology constituent -- naturally -- depending -- the root -- taking orally, parenteral, and a part (skin) -- and it passes, and you may be the rectum, and according to a standard technique, a prescription is written by the usual adjuvant and use of a vehicle, and it gets.

That is, in internal use, these are the gestalten of a pill, a tablet, gel, a solution, syrup, an emulsion, a suspended solid, powder, granulation, an elasticity capsule, a freeze-drying article, a microcapsule, and fine granulation, and it deals in them.

A pill, a tablet, and gel may contain an active ingredient together with a diluent (for example, a lactose, glucose, a sucrose, a mannitol, maltitol, xylitol, a sorbitol, or a cellulose), lubricant (for example, a silica, talc, or stearate), a binder (for example, starch, methyl cellulose, or gum arabic), and disintegrator (for example, alginate), and they are manufactured by a known technique, for example, mixing, granulation, pellet formation, coating, compression, etc.

Syrup may contain glycerol, a mannitol, and/or a sorbitol as an adjuvant. These solutions and suspended solids may grow into the solvent and list which suit physiologically [water and others] including an adjuvant, for example, natural rubber, an agger agger, sodium alginate, or polyvinyl alcohol.

For parenteral administration, drugs and a constituent are the gestalten of the solution which changes including the active ingredient concerned, and a suitable adjuvant or a suitable solvent, for example, non-bacterial water, or a sterile isotonic sodium chloride solution solution, an emulsion, or a suspended solid, and it deals in them.

For cutaneous administration, this drugs and constituent may be the gestalt of OINTOMENTO, a cream, the gestalt of gel, an emulsion or a suspended solid, a solution, a mousse, or powder.

For rectum application, this drugs and constituent may be the gestalt of a capsule, a cream, an emulsion, gel, a mousse, OINTOMENTO, or a suppository.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-502081

(P2000-502081A)

(43) 公表日 平成12年2月22日 (2000. 2. 22)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04	1 0 5	C 0 7 D 471/04	1 0 5 P
A 6 1 P 7/04		A 6 1 K 31/00	6 0 7 B
9/00			6 0 9
25/06			6 2 6 A
29/00			6 2 9
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平9-521801
 (86) (22) 出願日 平成8年12月10日 (1996. 12. 10)
 (85) 翻訳文提出日 平成10年6月8日 (1998. 6. 8)
 (86) 国際出願番号 P C T / F R 9 6 / 0 1 9 7 5
 (87) 国際公開番号 W O 9 7 / 2 1 7 1 0
 (87) 国際公開日 平成9年6月19日 (1997. 6. 19)
 (31) 優先権主張番号 9 5 / 1 4 6 8 5
 (32) 優先日 平成7年12月12日 (1995. 12. 12)
 (33) 優先権主張国 フランス (F R)
 (81) 指定国 E P (A T, B E, C H, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), J P, U S

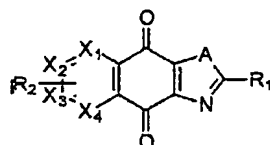
(71) 出願人 ラボラトワール イノテラ
 フランス国, エフー94111 アルキュエル,
 アベニュー ボルーベランーコートゥリエール, 10
 (72) 発明者 ボウテリンーファルソン オーディレ
 フランス国, エフー91120 パレソー, リ
 ュ ジュレーベルン, 22
 (72) 発明者 デスクアンーピリアール ステファニー
 フランス国, エフー75015 パリ, ピラ
 クロアーニベル, 12
 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 4-ジヒドロ-1, 4-ジオキソナフタレンのヘテロ芳香族及び三環式誘導体の利用、得られる新規化合物並びにその治療用途

(57) 【要約】

静脈の機能不全に関わる病気及び／又は炎症性水腫の処置のため一般式 (I) に相当する窒素含有三環式誘導体及び薬理学的に許容されるその塩の治療的利用を開示する。

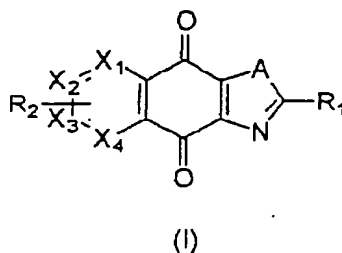


(I)

一般式 (I) 中、A は硫黄もしくは酸素原子又は R₃ N 基であり、ここで R₃ は水素原子、C₁ ~ C₅ アルキル基、置換化もしくは未置換の芳香環、又は置換化もしくは未置換のヘテロ芳香環であり、X₁, X₂, X₃ 及び X₄ は独立して炭素原子又は窒素原子であり、R₁ は C₁ ~ C₅ アルキル基、置換化もしくは未置換の芳香環、又は 1 もしくは複数の置換化もしくは未置換のヘテロ原子を有するヘテロ芳香環であり、R₂ は水素原子又は C₁ ~ C₅ アルキル基である)。

【特許請求の範囲】

1. 静脈の機能の変化に関わる病気及び／又は炎症性水腫の処置を目的とする薬剤を獲得するための次の一般式に相当する窒素含有三環式誘導体及び薬理学的観点より許容されるその塩の利用：



(式中、

Aは硫黄もしくは酸素原子又は R_3N 基であり、ここで R_3 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、置換化もしくは未置換の芳香環、又は置換化もしくは未置換のヘテロ芳香環であり、

X_1 , X_2 , X_3 , 及び X_4 は独立して炭素原子又は窒素原子であり、

R_1 は $C_1 \sim C_5$ アルキル基、置換化もしくは未置換の芳香環、又は1もしくは複数の置換化もしくは未置換のヘテロ原子を有するヘテロ芳香環であり、

R_2 は水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基である)。

2. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ(4, 5-g)キノリン。

3. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-ピリジル)-1H-イミダゾ(4, 5-g)キノリン。

4. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-

2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリン。

5. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリン。

6. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(4-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリン。

7. 新規製品としての、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4, 9-ジヒ-

ドロ-4, 9-ジオキソチアゾロ(4, 5-g)キノリン。

8. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-ピリジル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリンスルフェート。

9. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-フリル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリン。

10. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルチアゾロ(5, 4-g)キノリン。

11. 新規製品としての、-4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(5, 4-g)キノリン。

12. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルチアゾロ(5, 4-f)イソキノリン。

13. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(5, 4-f)イソキノリン。

14. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-

2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-f)イソキノリン。

15. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルチアゾロ(4, 5-g)キノキサリン。

16. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノキサリン。

17. 新規製品としての、4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フリル)-7-メチルチアゾロ(4, 5-f)イソキノリン。

18. 中間製品としての、7-アミノ-6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリン。

19. 中間製品としての、6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリン。

20. 機能的及び構造的静脈不全の処置のための医薬の調製のための請求項1~17のいずれか1項記載の化合物の利用。

21. 出血性病理の処置のための医薬の調製のための請求項1~17のいずれか1

項記載の化合物の利用。

22. 偏頭痛の処置のための医薬の調製のための請求項1～17のいずれか1項記載の化合物の利用。

23. 皮膚、心臓血管及び関節動脈炎症の処置のための医薬の調製のための請求項1～17のいずれか1項記載の化合物の利用。

24. 動脈血圧の大幅な低下により成るショック状態、より詳しくは敗血性症ショック状態の処置のための医薬の調製のための請求項1～17のいずれか1項記載の化合物の利用。

【発明の詳細な説明】

1, 4-ジヒドロ-1, 4-ジオキソナフタレンのヘテロ芳香族及び三環式誘導体の利用、得られる新規化合物並びにその治療用途

本発明は静脈機能の変化に関わる病気、及び／又は、炎症性水腫の処置を目的とする薬剤を獲得するための窒素含有三環式誘導体及び薬理学的観点から許容されるその塩の利用、並びに得られる新規の化合物に関する。本発明はより詳しくは1, 4-ジヒドロ-1, 4-ジオキソナフタレンのヘテロ芳香族及び三環式誘導体に関する。

米国特許第 3,084,165号において、Schellhammer C. W., Petersen S. 及びDomack G. は6, 7-ジアミノ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリン及びアルデヒドからのイミダゾ（4, 5-g）キノリンの2位において置換された誘導体の合成を発表している。

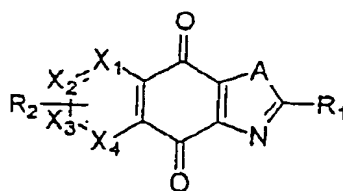
Yanni A. S. によるCollect. Czech. Chem. Commun. 56(9), 1919-1925(1991)の論文には6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリン塩酸塩からのキノンの新規の複素環誘導体の合成、特にアミド、チオユレア、セミカルバジド又はチオセミカルバジドとの反応による合成を発表している。

Schellhammer C. W. 及びPetersen S. による論文Ann. 624, 108-119(1159)には6, 7-ジハロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリンからの三環式誘導体の調製が発表されている。

最後に、Schellhammer C. W., Koenig H. B., Petersen S. 及びDomack G. のドイツ国特許第 1,137,022号には複素環誘導体により2位において置換された4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソチア

ゾロ（4, 5-g）キノリンの調製が発表されている。

本発明に係る窒素含有三環式誘導体及び薬理学的観点より許容されるその塩は下記の一般式に担当する：



(I)

(式中、

Aは硫黄もしくは酸素原子又はR₃N基であり、ここでR₃は水素原子、C₁～C₅アルキル基、置換化もしくは未置換の芳香環、又は置換化もしくは未置換のヘテロ芳香環であり、

X₁, X₂, X₃及びX₄は独立して炭素原子又は窒素原子であり、

R₁はC₁～C₅アルキル基、置換化もしくは未置換の芳香環、又は1もしくは複数の置換化もしくは未置換のヘテロ原子を有するヘテロ芳香環であり、

R₂は水素原子又はC₁～C₅アルキル基である)。

本発明は更に下記の新規製品に関する：

－4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(4－フルオロフェニル)－1H－イミダゾ(4, 5－g)キノリン；

－4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(3－ピリジル)－1H－イミダゾ(4, 5－g)キノリン；

－4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(2－フルオロフェニル)－チアゾロ(4, 5－g)キノリン；

－4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(3－フルオロフェ

ニル)－チアゾロ(4, 5－g)キノリン；

－4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(4－フルオロフェニル)－チアゾロ(4, 5－g)キノリン；

－2－(2, 4－ジフルオロフェニル)－4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソチアゾロ(4, 5－g)キノリン；

－4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(2－ピリジル)－チアゾロ(4, 5－g)キノリンスルフェート；

- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(3－フリル)－チアゾロ(4, 5－g)キノリン；
- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－フェニル－チアゾロ(5, 4－g)キノリン；
- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(2－フルオロフェニル)－チアゾロ(5, 4－g)キノリン；
- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－フェニル－チアゾロ(5, 4－f)イソキノリン；
- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(2－フルオロフェニル)－チアゾロ(5, 4－f)イソキノリン；
- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(2－フルオロフェニル)－チアゾロ(4, 5－f)イソキノリン；
- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－フェニル－チアゾロ(4, 5－g)キノキサリン；
- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(2－フルオロフェニル)－チアゾロ(4, 5－g)キノキサリン；
- －4, 9－ジヒドロ－4, 9－ジオキソ－2－(2－フリル)－7－メチル－チアゾロ(4, 5－f)イソキノリン。

本発明は更に下記の間生成物にも関する：

－7－アミノ－6－クロロ－5, 8－ジヒドロ－5, 8－ジオキ

ソ－イソキノリン；

－6－アミノ－7－クロロ－5, 8－ジヒドロ－5, 8－ジオキソ－イソキノリン。

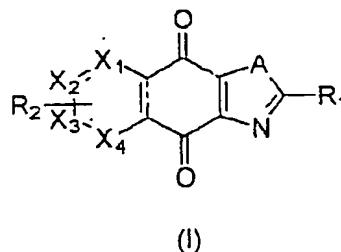
本発明は更に：

- ・機能的及び構造的静脈不全の処置；
- ・出血性病理の処置；
- ・偏頭痛の処置；
- ・骨肉節、皮膚及び心臓血管炎症の処置；

・動脈圧の著しい低下を特徴とするショック状態、特に敗血性症ショック状態の処置；

のための薬剤を獲得するための上記一般式（I）に相当する窒素含有三環式誘導体及び薬理学的観点より許容されるその塩に関する。

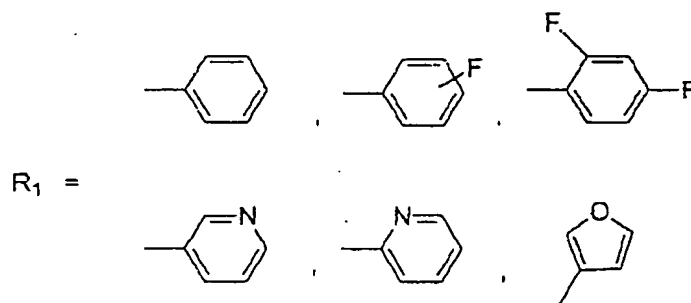
詳しくは、本発明の化合物は下記の一般式（I）に相当する、



（式中、

A = -NH, S, O

X₁, X₂, X₃及びX₄ = C又はN



R₂ = H, CH₃

である）。

本発明は更に式（I）の塩形成可能な化合物の塩にも関連する。これらの塩には鉱酸、例えば塩酸、臭素酸、硫酸、リン酸又は硝酸の付加塩、及び有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸及び酒石酸の付加塩にも関連する。

本発明を下記の非限定例により例示する。

番号で表示している例は新規化合物に相当し、一方文字を含む例は公知の化合物に相当する。

全ての例において、分析は下記のように実施した。

- 融点：Leica-Reichertモデル WME「Koflerベンチ」型装置で実施。
- 薄層クロマトグラフィー：MACHEREY-NAGEL型厚さ0.25mmのシリカゲルプレートで、UV₂₅₄蛍光表示器（文献805023）により獲得する。溶出溶媒は各化合物につき表示してある。
- 質量スペクトル：AEI MS-50型光度計で実施。イオン化モードは各分析につき表示してある。
- NMR スペクトル：¹H及び¹³CのNMR スペクトルはJEOL型光度計で270 及び68MHz のそれぞれにおいて実施するか、又はBRUCKER

型光度計で400MHz及び100MHzのそれぞれにおいて実施。使用する重水素化溶媒は各分析につき表示してある。

- 赤外線スペクトル：NICOLET205 FT-IR型光度計により獲得。

それらはKBr 中に1%（m/m）で分散させて実施する。

例1

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ(4, 5-g)キノリン

15mlの水に溶解した1.0g (5.29mole) の6, 7-ジアミノ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリンに 0.567ml (5.29mole) の4-フルオロベンズアルデヒド及び 1.800mlの氷酢酸を室温で添加する。この反応混合物を還流しながら30分攪拌し、そして形成される茶色沈渣をフリットガラスで濾過し、そしてケーキ（ベース：シリカ；溶出液：ジクロロメタン）で精製する。得られる固体を脱色し、そして500mlのメタノールで再結晶化させて茶色状の 0.8g の4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ(4, 5-g)キノリンを得る。

収率：52%

F：>260°C

R_f：0.50 (CH₂Cl₂/メタノール, 90/10)

SM (I. E.)：m/z 293 (M+.)

NMR ^1H (DMSO d_6) : δ (ppm)

14.48 (1 s, 1 H, NH)

8.97 (m, 1 H, H-7)

8.43 (d, 1 H, H-S, $J_{\text{H5-H6}} = 7.94\text{Hz}$)

8.27 (m, 2 H, H-2', H-6')

7.81 (m, 1 H, H-6)

7.39 (m, 2 H, H-3', H-5')

NMR ^{13}C (DMSO d_6) : δ (ppm)

176.47 (1 C, C=O)

160.45 (1 C, Cquat)

153.25 (1 C, C-7)

152.58 (1 C, Cquat)

148.93 (1 C, Cquat)

140.33 (1 C, Cquat)

134.24 (1 C, C-5)

130.07 (1 C, Cquat)

129.23 (2 C, C-3', C-5')

127.43 (1 C, C-6)

116.23 (1 C, Cquat)

116.23又は115.90 (2 C, C-2', C-6')

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3225 (NH) ; 1663, 1644 (C=O)

例 2

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-ピリジル)-1H-イミダゾ
(4, 5-g)キノリン

15mlの水に溶解した 900mg (4.77mole) の6, 7-ジアミノ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリンに 0.450ml (4.77mole) の3-ピリジンカルボキシアルデヒド及び1.80mlの氷酢酸を室温で添加する。この反応混合物を還流しな

がら45分攪拌し、そして形成される茶色沈渣をフリットガラスで濾過し、氷冷水で洗い、そしてケーキ（ベース：シリカ；溶出液：98／2～95／5のジクロロメタン／メタノール）で精製する。得られる固体を脱色し、次いで98／2のジクロロメタン／メタノール混合物で再結晶化させ、赤色結

晶状の700mgの4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-ピリジル)-1H-イミダゾ(4, 5-g)キノリンを得る。

収率：53%

F：> 260°C

R_f：0.50 (CH₂Cl₂／メタノール, 90／10)

SM (I. E.) : m/z - 276 (M+.)

NMR ¹H (DMSO d₆) : δ (ppm)

14.50 (1 s, 1 H, NH)

9.36 (s, 1 H, H-2')

8.97 (d, 1 H, H-7, J_{H6-H7} = 4.57Hz)

8.68 (d, 1 H, H-5, J_{H5-H6} = 4.88Hz)

8.53 (d, 1 H, H-6', J_{H5'-H6'} = 8.24Hz)

8.45 (d, 1 H, H-4', J_{H4'-H5'} = 7.93Hz)

7.82 (m, 1 H, H-6')

7.57 (m, 1 H, H-5')

NMR ¹³C (DMSO d₆) : δ (ppm)

176.53 (1 C, C=O)

174.45 (1 C, C=O)

153.31 (1 C, C=7)

151.32 (1 C, Cquat)

150.83 (1 C, C-2')

148.90 (1 C, Cquat)

147.71 (1 C, C-6')

134.32 (1 C, C-5)

134.54 (1 C, C-4')

130.14 (1 C, Cquat)

127.49 (1 C, C-6)

125.54 (1 C, Cquat)

124.01 (1 C, C-5')

IR(KBr): μ (cm⁻¹)

3104 (NH); 1660, 1646 (C=O)

例3

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリン

0.80 g (3.84mmole) の6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリンに 9.6mlの水に溶解した5.53 g (23.02mmole) のノナ水和化硫化ナトリウムを室温で添加する。5分後、405 μ l (3.84mmole) の2-フルオロベンズアルデヒド及び 880 μ l 氷酢酸を反応混合物に加えると、それは青色に変色する。この反応混合物を80°Cで10分攪拌し、そして形成される黒色沈渣をフリットガラスで濾過し、次いでエタノールで洗う。このようにして得られる茶色固体を 400mlのクロロホルムに溶かし、そして 400mlの水で洗う。有機相を塩化カルシウムで乾かし、そして乾くまでエバポレーションする。得られる黄色生成物をケーキ(ベース: シリカ; 溶出液: 99/1のジクロロメタン/イソプロパノール)で精製し、黄色状の0.30 gの4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリンを得る。

収率: 25%

F: > 260°C

R_f: 0.60 (CH₂Cl₂/メタノール, 97/3)

SM (I. E.): m/z 310 (M+.)

NMR ¹H (CDCl₃): δ (ppm)

9.04 (d, 1 H, H-7, J_{H6-H7} = 9.55Hz)

8.63 (d, 1 H, H-5, J_{H5-H6} = 9.54Hz)

8.52 (m, 1 H, H-6')

7.76 (m, 1 H, H-6)

7.52 (m, 1 H, H-4')

7.25 (m, 2 H, H-3', H-5')

NMR ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

176.60, 176.18 (2 C, C=O)

162.94 (1 C, C-2')

158.44 (1 C, C-2)

154.06 (1 C, C-7)

148.34 (1 C, Cquat)

135.34 (1 C, C-5)

133.58 (2 C, C-6, Cquat)

129.52 (2 C, Cquat, C-6')

127.44 (1 C, C-4')

124.58 (2 C, C-5, Cquat)

115.77, 115.68 (2 C, C-1', C-3')

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

3045 (CH) ; 1682, 1671 (C=O)

例4

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-フルオロフェニル)-チアゾ ロ(4, 5-g)キノリン

1.80 g (8.60mmole)の6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリンに22mlの水に溶解した 12.44 g (51.70mmole)のノナ水和化硫化ナトリウムを室温で添加する。40°Cで2時間後、4.14 g (17.23mmole)のノナ水和化硫化ナトリウムをこの反応混合物に加えると、それは青色に変色し、次いで 0.911ml (8.60mmole)の3-フルオロベンズアルデヒド及び1.960mlの酢酸を

それに加える。この反応混合物を80°Cに1.5時間維持し、そして形成される茶色沈渣をフリットガラスで濾過し、そして150mlのエタノールで洗う。このように

して得られる茶色固体を 500ml のクロロホルムに溶かし、そして 500ml の水で洗う。次いで有機相を塩化カルシウムで乾かし、そして乾くまでエバポレーションする。このようにして得られる粉末をケーキ（ベース：シリカ；溶出液：99/1 のジクロロメタン/イソプロパノール）で精製し、黄色結晶状の 0.80 g の 4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリンを得る。

収率：30%

F : > 260°C

R_f : 0.43 (CH₂Cl₂/ジエチル酢酸, 80/20)

SM (I. E.) : m/z 310 (M+.)

NMR ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

9.11 (d, 1 H, H-7, J_{H6-H7} = 4.58 Hz)

8.70 (d, 1 H, H-5, J_{H5-H6} = 7.93 Hz)

7.91 (m, 2 H, H-2', H-6')

7.78 (m, 1 H, H-5')

7.53 (m, 1 H, H-6)

7.31 (m, 1 H, H-4')

NMR ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

176.55 (2 C, C=O)

164.50 (1 C, C-3')

161.20 (1 C, C_{quat})

154.28 (1 C, C-7)

148.80 (1 C, C_{quat})

141.75 (1 C, C_{quat})

135.71 (1 C, C-5)

131.50 (1 C, C-6)

129.40 (1 C, C_{quat})

127.05 (1 C, C-5')

123.50 (1 C, C-6')

129.40 (2 C, Cquat)

114.55 (2 C, C-2', C-4')

IR (KBrR) : μ (cm^{-1})

1671 (C=O)

例5

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(4-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリン

0.80 g (3.84mmole) の6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリンに 9.6mlの水に溶解した5.53 g (23.02mmole) のノナ水和硫化ナトリウムを室温で添加する。5分後、411 μ l (3.84mmole) の4-フルオロベンズアルデヒド及び 880 μ l の氷酢酸をこの反応混合物に加えると、それは青色に変色する。その反応混合物を80°Cで10分維持し、そして形成される茶色沈渣をフリットガラスで濾過し、次いでエタノールで洗う。このようにして得られる茶色固体を 600mlのクロロホルムに溶かし、そして 700mlの水で洗う。その有機相を塩化カルシウムで乾かし、そして乾くまでエバポレーションする。得られる黄色生成物をケーキ(ベース: シリカ; 溶出液: 99/1のジクロロメタン/イソプロパノール)で精製し、黄色結晶状の0.27 gの4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(4-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリンが得られる。

収率: 23%

F : > 260°C

Rf : 0.60 (CH_2Cl_2 /メタノール, 97/3)

SM (I. E.) : m/z 310 (M+.)

NMR ^1H (DMSO d_6) : δ (ppm)

9.09 (m, 1 H, H-7)

8.54 (d, 1 H, H-5, $J_{\text{H5-H6}} = 8.43\text{Hz}$)

8.31 (m, 2 H, H-2', H-6')

7.95 (m, 1 H, H-6)

7.46 (m, 2 H, H-6', H-5')

IR(KBr): μ (cm^{-1})

3052 (CH); 1678, 1667 (C=O)

例6

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソチアゾロ(4,5-g)キノリン

1.220 g (5.80mmole) の6-アミノ-7-クロロ-5,8-ジヒドロ-5,8-ジオキソキノリンに21.6mlの水に溶解した4.220 g (17.50mmole) のナ水酸化ナトリウムを室温で添加する。10分後、0.64ml (5.85mmole) の2,4-ジフルオロベンズアルデヒド及び1.33mlの氷酢酸をこの反応混合物に加えると、それは青色に変色する。その反応混合物を80℃で4時間維持し、そして形成される黒色沈渣をフリットガラスで濾過し、次いでエタノールで洗う。このようにして得られる茶色固体を250mlのクロロホルムに溶かし、そして150mlの水で洗う。その有機相を塩化カルシウムで乾かし、そして乾くまでエバポレーションする。得られる黄色生成物をケーキ(ベース:シリカ; 溶出液: 99.5/0.5のジクロロメタン/イソプロパノール)で精製し、黄色結晶状の0.821 gの2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソチア

ゾロ(4,5-g)キノリンが得られる。

収率: 43%

F: > 260℃

Rf: 0.46 (CH_2Cl_2 /メタノール, 99/1)

SM (I. E.): m/z 328 (M+.)

NMR ^1H (CDCl_3): δ (ppm)

9.11 (d, 1 H, H-7, $J_{\text{H6-H7}} = 4.58\text{Hz}$)

8.67 (m, 2 H, H-5, H-6')

7.79 (m, 1 H, H-6)

7.09 (m, 2 H, H-3', H-5')

NMR ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

177.02, 176.57 (2 C, $\text{C}=\text{O}$)

167.10 (1 C, $\text{C}-2'$)

154.74 (1 C, $\text{C}-7$)

148.89 (1 C, Cquat)

135.71 (1 C, $\text{C}-5$)

131.54 (2 C, Cquat)

129.85 (1 C, $\text{C}-6'$)

127.94 (1 C, $\text{C}-6$)

113.21 (1 C, Cquat)

113.17 (1 C, $\text{C}-5'$)

105.25 (1 C, Cquat)

104.88 (1 C, $\text{C}-3'$)

104.51 (1 C, Cquat)

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

3071 (CH) ; 1683, 1670 ($\text{C}=\text{O}$)

例7

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-ピリジル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリンスルフェート

200ml のクロロホルムに溶解した 200mg (0.68mmole) の 4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-ピリジル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリンに 56 μ l (0.68mmole) の硫酸を 0°C で加える。反応混合物を室温で 30分攪拌し、形成される橙色沈渣をフリットガラスで濾過し、エーテル、次いでペンタンで洗って橙色結晶状の 266mg の 4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-ピリジル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリンスルフェートを得る。

収率 : 100%

F : $> 260^\circ\text{C}$

Rf : 0.48 (CH_2Cl_2 / メタノール, 98 / 2)

NMR ^1H (DMSO d_6) : δ (ppm)

9.05 (d, 1 H, H-7, $J_{\text{H6-H7}} = 4.58\text{Hz}$)

8.76 (d, 1 H, H-6', $J_{\text{H5-H6}} = 4.96\text{Hz}$)

8.56 (d, 1 H, H-5, $J_{\text{H5-H6}} = 7.94\text{Hz}$)

8.33 (d, 1 H, H-3', $J_{\text{H3-H4}} = 8.93\text{Hz}$)

8.10 (m, 1 H, H-4')

7.93 (m, 1 H, H-6)

7.68 (m, 1 H, H-5')

4.02 (1 s, 1 H, NH+)

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3392 (NH+) ; 1687, 1674 (C=O)

例 8

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-フリル)-チアゾロ(4, 5-d)キノリン

2.00 g (9.6mmole) の6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒド

ロ-5, 8-ジオキソキノリンに36mlの水に溶解した 13.85 g (57.4mmole) のノ
ナ水和化硫化ナトリウムを室温に加える。40°Cで加熱後、溶液の色が赤から青へ
と変わったら、まず 0.923 g (9.6mmole) の3-フルアルデヒドを、次いで2.74
mlの氷酢酸を加える。1時間攪拌後、薄茶色の沈渣が形成する。次いで 100mlの
炭酸ナトリウム(5%)を加えて沈殿を終了させる。その沈渣を濾過し、水で洗
い、乾かし、そしてフラッシュカラムで精製する(ベース: シリカ; 乾燥堆積物
; 溶出液: 97.5/2.5のジクロロメタン/酢酸エチル)。減圧のもとでの溶媒の
エバポレーション後に得られる黄色結晶をメタノール中でブラックチャーコール
により脱色し、そして再結晶化させて黄色結晶状の 0.308 g の4, 9-ジヒドロ
-4, 9-ジオキソ-2-(3-フリル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリンが
得られる。

収率: 11%

Rf: 0.43 (CH_2Cl_2 /ジエチル酢酸, 75/25)

SM (I. E.) : m/z 282 (M+.)

NMR ^1H (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

9.06 (dd, 1 H, H-7, $J_{\text{H6-H7}} = 4.58\text{Hz}$, $J_{\text{H5-H7}} = 1.83\text{Hz}$)

8.61 (dd, 1 H, H-5, $J_{\text{H5-H6}} = 7.93\text{Hz}$, $J_{\text{H5-H7}} = 1.83\text{Hz}$)

8.30 (s, 1 H, H-2')

7.75 (dd, 1 H, H-6, $J_{\text{H5-H6}} = 7.93\text{Hz}$, $J_{\text{H6-H7}} = 4.58\text{Hz}$)

7.61 (m, 1 H, H-5')

7.00 (m, 1 H, H-4')

NMR ^{13}C (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

187.42 (1 C, C=O)

186.27 (1 C, C=O)

170.73 (1 C, Cquat)

168.56 (1 C, Cquat)

154.81 (1 C, C-7)

145.48 (1 C, C-2')

144.53 (1 C, C-5')

139.54 (1 C, Cquat)

135.88 (1 C, C-5)

128.29 (1 C, C-6)

121.25 (1 C, Cquat)

117.77 (1 C, Cquat)

109.41 (1 C, C-4')

102.29 (1 C, Cquat)

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

1683, 1655 (C=O)

例9

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルーチアゾロ(5, 4-g)

キノリン

0.50 g (2.4mmole) の7-アミノ-6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリンに6mlの水に溶解した3.45 g (14.4mmole) のノナ水和化硫化ナトリウムを室温で添加する。40°Cで5分攪拌後、243 μ l (2.4mmole) のベンズアルデヒド及び550 μ l の氷酢酸をこの反応混合物に加えると、それは青色に変色する。40°Cで5分後、その反応混合物を1000mlのクロロホルムで希釈する。有機相を抽出し、400mlの水で3回洗い、塩化カルシウムで乾かし、そして減圧でエバポレーションする。このようにして得られる粉末をケーキ（ベース：シリカ；溶出液：99/1のジクロロメタン/メタノール）で精製し、黄色結晶状の0.25 g の4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルチアゾロ(5, 4-g)キノリン

が得られる。

収率：36%

F : > 260°C

Rf : 0.53 (CH₂Cl₂/メタノール, 98/2)

SM (I. E.) : m/z 292 (M+.)

NMR ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

8.90 (d, 1 H, H-6, J_{H6-H7} = 4.26Hz)

8.33 (d, 1 H, H-8, J_{H7-H8} = 7.63Hz)

7.94 (d, 2 H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 7.01Hz)

7.52 (m, 1 H, H-7)

7.31 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5')

NMR ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

154.45 (1 C, C-6)

134.41 (1 C, C-8)

132.27 (1 C, C-7)

128.87 (2 C, C-3', C-5')

127.45 (2 C, C-2', C-6')

127.09 (1 C, C-4')

123.55 (1 C, Cquat)

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

1687, 1654 (C=O)

例10

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(5, 4-g)キノリン

0.300 g (1.43mmole)の7-アミノ-6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノリンに6mlの水に溶解した2.073 g (

8.63mmole)のノナ水和化硫化ナトリウムを室温で添加する。この反応混合物を40℃で5分攪拌後、151 μ l (1.41mmole)の2-フルオロベンズアルデヒド及び330 μ lの氷酢酸をこの反応混合物に加えると、それは青色に変色する。55℃で10分後、その反応混合物を1000mlのクロロホルムで希釈する。その有機相を200mlの水で3回洗い、塩化カルシウムで乾かし、そして減圧でエバポレーションする。このようにして得られる粉末をケーキ(ベース: シリカ; 溶出液: 95/5のジクロロメタン/エタノール)で精製し、黄色結晶状の0.400 gの4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(5, 4-g)キノリンが得られる。

収率: 90%

F : > 260℃

Rf : 0.56 (CH_2Cl_2 /メタノール, 98/2)

SM (I. E.) : m/z 310 (M+.)

NMR ^1H (CDCl_3) : δ (ppm)

9.14 (d, 1 H, H-6, $J_{\text{H6-H7}} = 4.88\text{Hz}$)

8.61 (m, 2 H, H-8, H-6')

7.75 (m, 1 H, H-7)

7.57 (m, 1 H, H-4')

7.34 (m, 2 H, H-3', H-5')

NMR ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

177.88 (1 C, C=O)
 158.94 (1 C, C-2)
 154.97 (1 C, C-6)
 134.94 (1 C, C-8)
 133.93 (1 C, C-7)
 130.18 (1 C, C-6')

127.61 (1 C, C-4')
 125.15 (1 C, C-5')
 116.50 (1 C, C-3')
 116.19 (1 C, C-1')

IR(KBr): μ (cm^{-1})

1693, 1659 (C=O)

例11

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニル-チアゾロ (5, 4-f) イソキノリン

中間体の合成:

7-アミノ-6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリン

350mlの酢酸に溶解した8.20 g (0.036mmole) の6, 7-ジクロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリンに16mlに溶解した3.74 g (0.057mmole) の窒化ナトリウムを加える。この反応混合物を100°Cで2時間攪拌する。この反応混合物を冷却後、300mlのエーテルを加える。出現する沈渣を濾過する。この沈渣をフラッシュカラム(ベース: シリカ; 固体堆積物; 溶出液: 100 %の酢酸エチル)で精製し、5.34 gの7-アミノ-6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリンを得る。

収率: 72%

NMR ^1H (CD_2Cl_2): δ (ppm)

9.32 (s, 1 H, H-1)

9.25 (s, 2 H, NH_2)

9.00 (d, 1 H, H-3, $J_{H3-H4} = 4.89\text{Hz}$)

7.82 (d, 1 H, H-4, $J_{H3-H4} = 4.88\text{Hz}$)

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

3354 (NH_2) ; 1610, 1588 ($\text{C}=\text{O}$)

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルーチアゾロ (5, 4-f) イソキノリン (例11)

1.20 g (5.7mmole) の7-アミノ-6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリンに42.4mlの蒸留水に溶解した8.31 g (34.6mmole) のノナ水酸化ナトリウムを一度に全部加える。室温で1時間攪拌後、0.59ml (5.8mmole) のベンズアルデヒド、次いで1.31mlの氷酢酸をこの反応混合物に滴下し、それは赤色となる。2時間の攪拌後、反応混合物をクロロホルムで抽出する。その有機相を水で洗い、塩化カルシウムで乾かし、濾過し、そして乾くまでエバポレーションする。次いでその生成物をフラッシュカラムで精製する(ベース: シリカ; 液体堆積物; 80/20のジクロロメタン/酢酸エチル)。ブラックチャーコールで脱色し、そしてメタノールで再結晶化後、黄色結晶状の0.50 gの4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルーチアゾロ (5, 4-f) イソキノリンが得られる。

収率: 30%

Pf: 238°C

Rf: 0.56 (CH_2Cl_2 /ジエチル酢酸, 80/20)

SM (I. E.) : m/z 292 (M+.)

NMR ^1H (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

9.51 (s, 1 H, H-5)

9.12 (d, 1 H, H-7, $J_{H7-H8} = 4.58\text{Hz}$)

8.16 (dd, 2 H, H-2', H-6', $J_{H2'-H3'} = J_{H5'-H6'} = 7.36\text{Hz}$, $J_{H2'-H4'} = J_{H4'-H6'} = 1.83\text{Hz}$)

8.00 (d, 1 H, H-8, $J_{H7-H8} = 4.58\text{Hz}$)

7.60 (m, 2 H, H-3', H-5')

7.55 (m, 1 H, H-4')

NMR ^{13}C (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

177.68 (2 C, C=O)

165.33 (1 C, Cquat)

156.19 (1 C, C-7)

149.73 (1 C, C-5)

138.66 (1 C, Cquat)

133.06 (1 C, C-4')

132.27 (1 C, Cquat)

129.41 (2 C, C-3', C-5')

128.07 (2 C, C-2', C-6')

118.97 (1 C, C-8)

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

1684, 1659 (C=O)

例12

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾ ロ(5, 4-f)イソキノリン

1.13 g (5.4mmole) の7-アミノ-6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリンに6mlの水に溶解した7.80 g (32.5mmole) のノナ水和化硫
化ナトリウムを室温で加える。45°Cで4時間攪拌後、572 μ l (5.4mmole) の2
-フルオロベンズアルデヒド及び1250mlの氷酢酸をこの反応混合物に加えると、
それは青色となる。45°Cで5分後、その反応混合物を室温にまで冷やし、次いで
反応フラスコの中身を1000mlのクロロホルムに注ぎ込む。その有機相を400mlの
水で3回洗い、塩化カルシウムで乾かし、そして減圧でエバポレーションする。
このようにして得られる粉末をケーキ(ベース: シリカ; 溶出液: 95/5のジク
ロロメタン/酢酸エチル)

で精製し、黄色結晶状の0.40 gの4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(5, 4-f)イソキノリンが得られる。

収率 : 24%

F : $> 260^{\circ}\text{C}$

Rf : 0.50 (CH_2Cl_2 / ジエチル酢酸, 80/20)

SM (I. E.) : m/z 310 (M^+ .)

NMR ^1H (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

9.52 (s, 1H, H-5)

9.12 (d, 1H, H-7, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 4.88\text{Hz}$)

8.53 (m, 1H, H-6')

8.01 (d, 1H, H-8, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 5.19\text{Hz}$)

7.60 (m, 1H, H-4')

7.37 (m, 2H, H-3', H-5')

NMR ^{13}C (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

156.31 (1C, C-7)

153.83 (1C, Cquat)

149.85 (1C, C-5)

138.84 (1C, Cquat)

134.60 (1C, C-6')

130.14 (1C, C-4')

125.67 (2C, C-5', Cquat)

119.06 (1C, C-8)

116.98 (1C, C-3')

116.67 (1C, C-1')

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

1673 (C=O)

例13

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾ
ロ(4, 5-f)イソキノリン

中間体の合成 :

6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリン

500mlのクロロホルムに溶解した 17.00 g (0.075mole) の 6, 7-ジクロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリンの懸濁物にアンモニア流を25分通す。反応混合物の温度は26°Cから50°Cへと上昇し、色は濃赤色となり、そして沈渣が出現し始める。過剰の溶媒を減圧でエバポレーションし、そして固体残渣が得られ、それは6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリン及び7-アミノ-6-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリンの混合物を含み、それを水で洗い、濾過し、乾かし、次いで中圧カラム（ベース：シリカ；溶出液：80/20のジクロロメタン/酢酸エチル）で精製し、0.203 g の 6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリンが得られる。

収率： 1.3%

NMR ^1H (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

9.37 (s, 2 H, NH_2)

9.35 (s, 1 H, H-1)

9.02 (d, 1 H, H-3)

7.87 (d, 1 H, H-4)

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3409 (NH_2) ; 1632, 1614 ($\text{C}=\text{O}$)

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニ

ル)-チアゾロ(4, 5-f)イソキノリン (例13)

0.150 g (0.72mmole) の 6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソイソキノリンに 2.7mlの水に溶解した 1.040 g (4.3mmole) のノナ水酸化硫化ナトリウムを室温で添加する。50°Cで2時間攪拌後、6 μ l (0.72mmole) の 2-フルオロベンズアルデヒド及び 164 μ l の氷酢酸を反応混合物に加え、それは青色となる。20分後、沈渣を濾過し、10mlの水で3回洗い、乾かし、そしてフラッシュカラム（ベース：シリカ；溶出液：80/20のジクロロメタン/酢酸エチル）で精製し、黄色結晶状の 0.075 g の 4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキ

ソー2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-f)イソキノリンが得られる。

収率 : 34%

F : > 260°C

Rf : 0.61 (CH₂Cl₂/酢酸ジエチル, 80/20)

SM (I. E.) : m/z 310 (M+.)

NMR ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

9.44 (s, 1 H, H-8)

9.14 (d, 1 H, H-6, J_{H5-H6} = 4.88Hz)

8.51 (m, 1 H, H-6')

8.08 (d, 1 H, H-5, J_{H5-H6} = 5.19Hz)

7.60 (m, 1 H, H-4')

7.37 (m, 2 H, H-3', H-5')

NMR ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

178.47, 177.39 (2 C, C=O)

163.12 (1 C, Cquat)

159.30 (1 C, Cquat)

156.67 (1 C, C-6)

153.74 (1 C, Cquat)

149.00 (1 C, C-8)

138.50 (1 C, Cquat)

134.53 (2 C, C-6', Cquat)

130.06 (1, C-4')

126.22 (2 C, C-5', Cquat)

119.87 (1 C, C-5)

117.00 (1 C, C-3')

116.69 (1 C, C-1')

IR(KBr) : μ (cm⁻¹)

1687, 1658 (C=O)

例14

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルチアゾロ (4, 5-d)
キノキサリン

中間体の合成:

6-アミノ-7-ブロモ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノキサリン

160mlの酢酸に溶解した 4.0 g (12.5mole) の 6, 7-ジブロモ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノキサリンの溶液に8.2mlの水に溶解した1.3 g (20.0mole) の窒化ナトリウムを加える。この反応混合物を2時間還流加熱する。その色は濃赤色から黒色となる。反応混合物が完全に冷えたら 300mlのエーテルを加える。これにより形成される沈渣を濾過し、そして乾かして茶褐色の結晶状の 3.2 g の 6-アミノ-7-ブロモ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノキサリンが得られる。

収率: 100%

SM (I. E.) : m/z 254 (M+.)

NMR ^1H (DMSO d_6) : δ (ppm)

8.97, 8.95 (m, 2H, H-2, H-3)

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルチアゾロ (4, 5-g)
キノキサリン (例14)

1.14 g (4.48mmole) の 6-アミノ-7-ブロモ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソキノキサリンに12mlの水に溶解した7.54 g (31.41mmole) のノナ水和化硫酸ナトリウムを室温に加える。この混合物を1時間還流後、0.454ml (4.48mmole) のベンズアルデヒド及び 1.250mlの酢酸を順に添加する。黒色となったこの反応混合物を1時間還流する。反応混合物が完全に冷却した後、それを 300mlのクロロホルムで抽出する。その有機相を 100mlの水で洗い、塩化カルシウムで乾かし、次いで乾くまでエバポレーションする。得られる橙色粉末をケーキ (ベース: シリカ; 溶出液: 1000/0~99/1 のジクロロメタン/酢酸エチル) で精製し、次いで脱色及びジクロロメタン内での再結晶化後、黄色結晶状の0.50 g の 4

、9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニルーチアゾロ(4, 5-g)キノキサリンが得られる。

収率 : 38%

F : > 260°C

R_f : 0.55 (CH₂Cl₂/メタノール, 97/3)

SM (I. E.) : m/z 293 (M+.)

NMR ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

9.09, 9.12 (2 d, 2 H, H-6, H-7, J_{H6-H7} = 2.14Hz)

8.19 (d, 2 H, H-2', H-6')

7.58 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5')

NMR ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

178.55, 179.30 (2 C, C=O)

148.82, 148.40 (2 C, C-6, C-7)

145.07 (1 C, C_{quat})

133.06 (1 C, C-4')

131.59 (1 C, C_{quat})

129.46 (2 C, C-2', C-6')

128.02 (2 C, C-3', C-5')

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1698, 1678 (C=O)

例15

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノキサリン

16.5mlの水に溶解した1.50 g (5.9mmole)の6-アミノ-7-ブロモ-5, 8-ジオキソキノキサリンに16.5mlの水に溶解した7.54 g (35.0mmole)のノナ水酸化硫化ナトリウムを室温で加える。反応混合物を1時間還流後、0.632ml (5.9mmole)の2-フルオロベンズアルデヒド及び1.650mlの酢酸を順に加える。黒色となったこの反応混合物を1時間還流し、完全に冷却し、次いで300mlのジクロ

ロメタンで抽出する。有機相と 100mlの水で洗い、硫酸マグネシウムで乾かし、そして乾くまでエバポレーションする。得られる橙色粉末をケーキ（ベース：シリカ；溶出液：100/0～99/1のジクロロメタン/メタノール）で精製し、脱色及びジクロロメタン内での再結晶化後、黄色結晶状の0.70 gの4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フルオロフェニル)-チアゾロ(4, 5-g)キノキサリンを得る。

収率：38%

F：> 255°C

R_f：0.60 (CH₂Cl₂/メタノール, 97/3)

SM (I. E.) : m/z 311 (M+.)

NMR ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

9.06 et 9.04 (2 d, 2 H, H-6, H-7, J_{H6-H7} = 2.14Hz)

8.52 (m, 1 H, H-6')

7.99 (m, 1 H, H-5')

7.59 (m, 1 H, H-4')

7.30 (m, 1 H, H-3')

NMR ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

149.17, 148.82 (2 C, C-6, C-7)

134.71 (1 C, Cquat)

134.58 (1 C, Cquat)

130.10 (1 C, C-6')

125.65 (1 C, C-4')

125.59 (1 C, C-5')

116.94, 116.63 (2 C, C-1', C-3')

IR(KBr) : μ (cm⁻¹)

1698, 1679 (C=O)

例16

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フリル)-7-メチル-チア

ゾロ (4, 5-g) キノリン

1. 50 g (6.75mmole) の固体 6-アミノ-7-クロロ-5, 8-ジヒドロ-5, 8-ジオキソ-2-メチルキノリンに25.2mlの水に溶解した9.73 g (40.50mmole) のノナ水和化硫化ナトリウムを加える。この混合物を室温で6時間、青色が出現するまで攪拌する。次に584ml (6.75mmole) の2-フルアルデヒド、次いで1.93ml (33.7mmole) の氷酢酸を加える。有機生成物を500mlの酢酸エチルで5回抽出する。有機相を合わせ、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾かし、

そして減圧でエバポレーションする。得られる0.70 g の薄茶色の生成物をフラッシュカラムで精製し (ベース: シリカ; 溶出液: 100/0~99.75/0.25のジクロロメタン/イソプロパノール)、脱色後、黄橙色結晶状の0.31 g の4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-フリル)-7-メチルーチアゾロ (4, 5-g) キノリンが得られる。

収率: 16.3%

F: > 260°C

R_f: 0.50 (CH₂Cl₂/メタノール, 99/1)

SM (I. E.): m/z 296 (M+.)

NMR ¹H (CD₂Cl₂): δ (ppm)

8.46 (d, 1 H, H-5, J_{H5-H6} = 7.94Hz)

7.71 (d, 1 H, H-5')

7.60 (d, 1 H, H-6, J_{H5-H6} = 8.24Hz)

7.43 (d, 1 H, H-3')

6.69 (m, 1 H, H-4')

2.77 (s, 3 H, CH₃)

NMR ¹³C (CD₂Cl₂): δ (ppm)

181.0 (1 C, C=O)

146.7 (1 C, C-5')

135.9 (1 C, C-5)

128.1 (1 C, C-6)

114.2 (1 C, C-3')

113.7 (1 C, C-4')

25.3 (CH₃)

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1723, 1685 (C=O)

例 a

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニル-1H-イミダゾ (4, 5-g) キノリン

文献 : C. A. 59 P13957a

収率 : 71%

F : > 260°C

Rf : 0.50 (CH₂Cl₂/メタノール, 90/10)

SM (I. E.) : m/z 275 (M+.)

NMR ¹H (DMSO d₆) : δ (ppm)

14.48 (1 s, 1 H, NH)

9.99 (m, 1 H, H-7)

8.45 (d, 1 H, H-5, J_{H5-H6}=7.33Hz)

8.24 (m, 2 H, H-2', H-6')

7.83 (m, 1 H, H-6)

7.61 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5')

NMR ¹³C (DMSO d₆) : δ (ppm)

153.26 (1 C, C-7)

148.50 (1 C, Cquat)

134.25 (1 C, C-5)

130.08 (1 C, Cquat)

129.25 (2 C, C-3', C-5')

127.45 (1 C, C-6)

125.43 (1 C, C-4')

116.24, 115.92 (2 C, C-2', C-6')

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

3232 (NH) ; 1669, 1650 (C=O)

例 b

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニル-オキサゾロ (4, 5-g)
) キノリン

文献 : C. A. 115 256051 a

収率 : 61%

F : > 260°C

Rf : 0.45 (CH_2Cl_2 / メタノール, 95 / 5)

SM (I. E.) : M/z 276 (MH+.)

NMR ^1H (CDCl_3) : δ (ppm)

8.80 (d, 1 H, H-7, $J_{\text{H6-H7}} = 4.00\text{Hz}$)

8.44 (d, 1 H, H-5, $J_{\text{H5-H6}} = 8.18\text{Hz}$)

8.13 (d, 2 H, H-2', H-6', $J_{\text{H2'-H3'}} = J_{\text{H5'-H6'}} =$
7.63Hz)

7.56 (m, 1 H, H-6)

7.35 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5')

NMR ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

176.40, 170.68 (2 C, C-4, C-9)

154.15 (1 C, C-7)

147.65 (1 C, Cquat)

134.93 (1 C, C-5)

132.90 (1 C, C-6)

129.07 (1 C, Cquat)

128.81 (2 C, C-3', C-5')

127.95 (2 C, C-2', C-6')

127.28 (1 C, C-4')

124.38 (1 C, Cquat)

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

1665, 1623 (C=O)

例 c

4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-フェニル-オキサゾロ (4, 5-g)
キノリン

文献 : C. A. 54 500g

収率 : 36%

F : > 260°C

Rf : 0.55 (CH_2Cl_2 /メタノール, 98/2)

SM (I. E.) : m/z 292 (M+.)

NMR ^1H (CDCl_3) : δ (ppm)

9.09 (d, 1 H, H-7, $J_{\text{H6-H7}} = 4.88\text{Hz}$)

8.65 (d, 2 H, H-5, $J_{\text{H5-H6}} = 8.43\text{Hz}$)

8.17 (d, 2 H, H-2', H-6')

7.75 (m, 1 H, H-6)

7.61 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5')

NMR ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

176.55 (2 C, C=O)

154.48 (1 C, C-7)

148.80 (1 C, Cquat)

135.81 (1 C, C-5)

132.71 (1 C, C-6)

131.79, 129.81 (2 C, C Cquat)

129.36 (2 C, C-3', C-5')

127.87 (3 C, C-2', C-4', C-6')

IR(KBr) : μ (cm^{-1})

3051 (NH) ; 1665 (C=O)

例 d4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(2-ピリジル)-オキサゾロ(4, 5-g)キノリン文献 : C. A. 55 19008 b

収率 : 27%

F : > 260°C

R_f : 0.52 (CH₂Cl₂/メタノール, 97/3)

SM (I. E.) : m/z 293 (M+.)

NMR ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)9.04 (d, 1 H, H-7, J_{H6-H7} = 4.88Hz)

8.63 (m, 2 H, H-5, H-6')

8.40 (d, 1 H, H-3', J_{H3'-H4'} = 7.93Hz)

7.81 (m, 1 H, H-4')

7.70 (m, 1 H, H-6)

7.42 (m, 1 H, H-5')

NMR ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

154.06 (1 C, C-7)

149.47 (1 C, C-6')

148.39 (1 C, C-2')

143.80, 142.33 (2 C, C_{quat})

136.33 (1 C, C-4')

135.30 (1 C, C-5)

134.10, 132.30 (2 C, C_{quat})

126.29 (1 C, C-6)

127.40 (1 C, C-3')

120.25 (1 C, C-5')

IR(KBr) : μ (cm⁻¹)

3059 (CH) ; 1665 (C=O)

例 e4, 9-ジヒドロ-4, 9-ジオキソ-2-(3-ピリジル)-チアゾロ(4, 5-g)キノリン

文献: C. A. 58 P5695 e

収率: 39%

F: > 260°C

Rf: 0.43 (CH₂Cl₂/メタノール, 95/5)

SM (I. E.): m/z 293 (M+.)

NMR ¹H (CDCl₃): δ (ppm)

9.36 (s, 1 H, H-2')

9.12 (d, 1 H, H-7, J_{H6-H7} = 3.06 Hz)8.82 (d, 1 H, H-6', J_{H5'-H6'} = 3.96 Hz)

8.72 (m, 1 H, H-5)

8.48 (d, 1 H, H-4', J_{H4'-H5'} = 7.93 Hz)

7.79 (m, 1 H, H-6)

7.51 (m, 1 H, H-5')

NMR ¹³C (CDCl₃): δ (ppm)

177.55, 178.43 (2 C, C=O)

172.50 (1 C, Cquat)

154.68 (1 C, C-7)

153.15, 148.70 (2 C, C-2', C-6')

135.91 (1 C, C-5)

134.93 (1 C, C-4')

129.81 (1 C, Cquat)

128.07 (1 C, C-6)

124.08 (1 C, C-5')

IR(KBr): μ (cm⁻¹)

1671 (C=O)

薬理特性：

本発明の化合物及びその考えられる塩の研究は、それらが様々な薬理特性を有することを示した。即ち、ほとんどの化合物は静脈に対して選択的な強壯作用を有し、一部の動物、特に大脳動脈（頸動脈、基底動脈）を除き、静脈に対して活性を及ぼす濃度よりもはるかに高い濃度においてのみ動脈系に影響を及ぼす。これらの化合物は既知の薬理学的膜レセプターの大半に対して親和性を全く又はわずかにしか示さなかった。更に、これらは毛細レジスタンスを高め、且つ所定の炎症因子により誘導される脈管過剰浸透性を低めた。これらの特性は哺乳動物、例えばハムスター、ラット、モルモット及びウサギにおいて、in vitro条件（孤立血管又は血管床）及びin vivo 条件下で実証される。

in vitro研究のため、当該化合物を純粋な水性溶液又はDMSO（ジメチルスルホキシド）含有溶液となるように溶かす。

in vivo研究のため、当該化合物をDMSOを含む又は含まない水性溶液の形態において静脈内もしくは腹腔内投与するか、又は1%のカルボキシメチルセルロース中の懸濁物として経口ルートを経して10ml/kgの容量において供給チューブを用いて経口投与する。

薬理研究モデル

収縮作用：

収縮作用はin vitroにおいて、ラット（Wister 200～250 g）、ウサギ（New Zealand, 2～2.5kg）、モルモット（Dunkin Hartley 250～300 g）の伏在静脈、大腿静脈、頸静脈、腸間膜静脈及び大静脈等、並びに大腿動脈、頸動脈、脳底動脈又は腸間膜動脈、胸大動脈又は腹部大動脈の血管キャパシタンス又はレジスタンス輪について静的条件下で測定する。

これらの輪を個々の器官のためのチャンバーに入れ（Mulvanyに従

い、キャパシタンス血管については25ml、そしてレジスタンス血管については2.5ml）、そして内皮に対する損傷が起きないように血管に挿入された2本の硬質系を用いて等軸(isometric)条件下に維持する。これらの血管を改良Krebs 溶液（mMにおいて、NaCl=118；KCl=4.6；CaCl₂=2.5；MgSO₄=1.2；KH₂PO₄=1

17 ; $\text{NaHCO}_3=25$; グルコース=11) に浸し、95%の O_2 及び5%の CO_2 の気性混合物を用いて $\text{pH}=7.4$ において、且つサーモスタットにより 37°C に調節して連続通気を施す。これらの輪は、張力-長さの関係を考慮してその最適状態を調整する。

発生する張力は力センサー (Wheatstone bridge) の中継を介して電気シグナルを供する。このシグナルはKipp & Zonenレコーダーで表示する前又はコンピューター (IOS, EMKA) によりデジタル化する前に増幅させる。薬理研究は脱分極溶液 (NaCl を当量の KCl と置き換えることにより得られるカリウム過剰型) を利用し、純粋な生理溶液ですすぎ、且つ何回も平衡にしながら数回の標準化事前収縮刺激を経て実施する。内皮の存在は血管の事前収縮の安定化の後にアセチルコリンの濃度を上げるにより誘導する弛緩により確認する。

様々な化合物に応答する血管輪により発生する収縮力を休止血管で、又は「生理」脱分極カリウム過剰溶液 ($\text{KCl} : 20, 40\text{mM}$) による、ノルアドレナリンによる (濃度を上昇させて)、及びセロトニン (濃度を上昇させて) による電気刺激血管 ($5 \sim 8\text{Hz}$) で研究する。

収縮は mg 力で又は「生理」カリウム過剰溶液による脱分極時での最大収縮%として表示する。

収縮作用はin vitroで動的流動条件下でも、定常流速で灌流を施した血管床により生ずる圧力により測定する。腸間膜レベルでは、

静脈に対する選択作用をT. Warner (British J. Pharmacol., 1990, Vol. 99, pp. 427-433) により開発された動脈及び静脈ネットワークの二重同時及び独立融合モデルを利用して研究する。2つのネットワークの分離は血管及び組織を腸内ポーターに沿って切断することにより達成される。これらのネットワークに、95%の O_2 及び5%の CO_2 の通気させたKrebs 溶液(37.5°C)を $2\text{ml} \times \text{min}^{-1}$ で灌流させる。

in vivo では、動脈及び静脈圧を麻酔を施した動物において、基底条件下で、及び左心房レベルにおいて導入せしめたバルーンカテーテルの膨張により起こさせる循環停止を経て測定する。心臓停止の間、静脈のトーン (定常血液容量での

平均循環充満圧)を、平衡状態で測定し、且つこれらのネットワーク間でのコンプライアンスの相対差の関数として補正して静脈及び動脈圧から計算する(Samar & Coleman, Am. J. Physiol., 1978, Vol.234 : pp. H94-100 ; Yamamoto ら, Am. J. Physiol., 1980, Vol.238 : pp. H823-828)。

意識のある動物で、動脈圧をRiva Rocciに由来の古典的な方法に従い、動脈レベルにおいて伝達され、且つラットの尾の上に圧力発生器により自動的に膨張させるスリーブの下流にて載っているセラミックピエゾトランスデューサーにより変換された音波の分析により測定する。

微小循環レベルにおいて、小静脈及び小動脈の切片の変動を意識のあるハムスターの背側皮膚房のモデルにおいて、ビデオ顕微鏡観察記録(照射用のハロゲン光源及び白黒CDビデオカメラ HPR 610の備った顕微鏡 Leitz Ergolux)及び象のコンピューター分析(ソフトウェアVisicap, Pack ICAP)を経てin vivo で研究する。

ナトリウムペントバルビタール(60mg/kg, i.p.投与)による麻酔の後、動物の背中の毛をそり、そして体毛を抜き、背中の皮膚に

観察チャンバー(Professor Gebhard, Heidelberg)を載せることができるようにする。このチャンバーの2つの部分を観察を妨害する一定レベルの皮膚の厚みの慎重な除去の後に縫い合わせる。手術の48h後に当該製品のi.v.投与のための頸動脈カテーテルを設置する。

誘導式毛細過剰透過に対する作用：

血管透過をアルブミンの管外遊出を測定することによりin vitroで試験する。それはアルブミン結合性色素(Evansブルー)を利用して決定する。

過剰透過はヒスタミン、ブラジキニン又はチモサンの溶液の皮内注射により誘導する。

この技術はBeach & Steinetz, J. Pharmacol. Exp. Therap., 1961, Vol.131 : pp. 400-406に記載のものに由来する。

ラット(Wistar 200~250 g)の腹部壁を実験開始1時間前にそる。試験すべき製品を、犠牲にする1~4時間前に腹腔膜内ルート注射するか又は経口投与す

る。ラットをハロタン混合物で麻酔する。それらにはその腹部に0.10又は0.15ml (又はヒスタミンについては6.7又は10 μ g) の炎症剤を皮内注射し、そして陰茎の静脈内に0.5%の Evans ブルー 1ml の静脈注射を与える。これらの注射は犠牲にする30分前に実施する。

これら2回の注射の30分後、ラットを断頭により犠牲にする。

炎症剤の注射部位において、皮膚を切り取り、そして3mlの発煙塩酸を含むすりガラス口を有するガラスチューブに入れる。HClによる皮膚の消化はそれを37℃の湯浴に1h以上入れることにより実施する。次いで3mlの12.8%のベンズアルコニウムクロリドを加える。調製品を30分放置後、7mlのジクロロメタンを加える。これらのチューブを定期的に1h攪拌する。水性相を吸引除去し、そして

有機「ジクロロメタン」相を濾過する。光学密度を、ジクロロメタンのみを含むブランク (コントロール) に対し、620nmの波長での光学的に吸収により定量する。

処置又はコントロール動物の様々なロットの光学密度の平均を計算し、次いでコントロール動物のそれと比較した処置 (実験) 動物の変動率を計算する。

炎症剤、例えばヒスタミン及びブラジキニンにより誘導されて過剰透過に対する化合物の作用をハムスターの背側皮膚房のモデルにおいて静脈内ボーラス注射を経て、Gimenoらにより開発された方法 (「A new technique using intravital videomicroscopy for macromolecular permeability measurement」18th European Congress on Microcirculation, Rome, 1994) に従い、ビデオ顕微鏡及び象分析を利用し、頸動脈カテーテルを介してボーラス注射する (1ml/kgで定める容量当り63mg/kg) 蛍光マーカー (FITC-デキストラン) の血管内及び血管外蛍光分布の定量により研究する。この顕微鏡には蛍光光源及びフィルターの組合せ (青域 450~490nm の励起フィルター及び 515nmのストップフィルター) が備っている。

毛細レジスタンスに対する作用:

毛細レジスタンスの上昇は、Parrotの血管体積測定 (angiosterrometer) に由来する方法により測定した点状出血指数 (赤血球の管外遊出を誘導する陰圧) の

改良により評価する。

これらの研究は平均体重 200 g (約生後 6 週間) の雄のWistarラットで実施する。背中の底部領域をそり、次いで体毛をチオグリコール酸及び水酸化カルシウムの誘導体を基礎とするペーストにより引き抜く。約30分後、皮膚をよくすすぎ、そして乾かす。

研究当日、ラットを拘束しないでおく。80mmの低い水銀圧を適用する。15秒以内に点状出血 (赤血球の管外遊出) が認められないな

ら、減圧装置を同じ場所に保ちながら圧力を上昇させる。

点状出血が現れる最低圧 (mm水銀で表示) は基底毛細レジスタンスを表わす (任意の処置前)。背中の別々の部位において 2 回の測定を各試験につき行う。

ラットを経口ルートにより処置する。処置して所定時間経過後 (一般に 2, 4, 6 h)、点状出血が現れるまで皮膚の別の領域においてこの試験を繰り返し、新たな減圧指数を得る。測定は全てめかくしモデルで行う。

基底毛細レジスタンスと比較しての動物の毛細レジスタンスの%変動を研究した各化合物につき各処理時間において計算し、そしてコントロールグループ (賦形剤のみ) 又は対照グループと比較する。

ラットにおける誘導胸膜炎に対する作用：

当該化合物の抗炎症作用も、胸膜腔へのカラギーナンの注入によるラットにおける胸膜炎の誘導の後に水腫及び白血球泳動の阻害を測定することによって研究する (Almeida ら、J. Pharmacol. Exp. Therap., 1980, Vol. 214 ; p. 74)。

ラットを当該化合物により、カラギーナンの注射の 2 h 前並びにこの注射の 2 及び 4 h 後に経口処理する。胸膜炎を誘導して所定の時間 (6 h) 経過後、ラットを犠牲にする。胸膜流体をアスピレーションにより回収し、そしてその容量を測定する。白血球細胞を「セルカウンター」技術を利用して計測する。その結果を動物体重 100 g に対して表わした滲出物中の白血球数として表示し、そしてコントロールロットのそれと比較する。

薬理作用の例：

本発明の化合物及びその考えられる塩はほとんどが、ノルアドレナリンにより

、電気刺激により、又は脱分極カリウム過剰溶液によ

り生ずる動物静脈の収縮を選択的に強める。

40mMのカリウム濃度を有する脱分極「生理」溶液により事前収縮させたウサギの伏在静脈に対する種々の化合物の収縮作用を例示する。各化合物により生ずる最大作用を脱分極カリウム過剰溶液により誘導される最大収縮の%及びED₅₀として表示する。

化合物	Exam	(% 最大収縮)	ED ₅₀ (nM)
例 c		23±4	140
例 e		28±6	160
例 1		11±3	600
例 3		21±3	113
例 5		39±8	100
例 8		17±5	126
例10		30±8	45
例12		36±8	22
例14		18±3	150

例えば、本発明の一定の化合物及びその考えられる塩の経口投与はラットの毛細レジスタンスを一般に0.01～5mg/kgの用量において強める。

化合物		4 h 目での作用 (コントロールに対する%)	6 h 目での作用 (コントロールに対する%)
例 c	5mg/kg	23	19
例 d	5mg/kg	21	23
例 6	5mg/kg	23	21
例 7	5mg/kg	31	24
例 a	0.1mg/kg	42	33
例 b	0.1mg/kg	21	13
例 e	0.1mg/kg	34	17

例 2	0, 1mg/kg	23	42
例 3	0, 1mg/kg	24	26
例 4	0, 1mg/kg	17	17
例14	0, 1mg/kg	19	23

例えば、本発明の一定の化合物及びその考えられる塩の経口投与はラットにおけるチモサンにより誘導した炎症性過剰透過を0.1～5mg/kgの用量で引き下げる。

化合物	2 h 目での作用	4 h 目での作用
	(コントロールに対する%)	(コントロールに対する%)
例d 5mg/kg	-23	-7
例a 0, 1mg/kg	9	-41
例b 0, 1mg/kg	-5	-23
例4 0, 1mg/kg	3	-37
例10 0, 1mg/kg	-7	-14
例15 0, 1mg/kg	-14	-17

更に、本発明の化合物及びその考えられる塩は非常に低い毒性を有する。例えば、マウスに500mg/kgの一回の経口投与後、顕著な毒性作用及び死亡はほとんどの化合物、詳しくは例 c、例 d、例 2、例 3（橙色尿）及び例 5（1 g/kg）で観察されなかった。

ほとんどの化合物、特に例 c、例 3、例 4、及び例 6 が、マウスの線維芽細胞系（L929）に対して水性媒質中でのその溶解度に相当する濃度に至るまで非細胞障害性であることが示された（ニュートラルレッドの細胞組込みの定量により測定する細胞の生存率による）。

本発明の活性化合物のうち、特に例 3 が選定される。

以上は本発明の化合物及びその考えられる塩がヒト及び動物の治療に利用できることを示す。それらは特に構造機能静脈不全並び

に血管及び抗炎症成分による出血性病理、並びに典型的な抗炎症障害及び動脈圧の大幅な低下より成るショック症状に向けられる。後者の場合、静脈復帰の改善

は心臓出力の維持し、それ故動脈圧を維持することができる。

機能性静脈不全は下肢の表層静脈の膨張及び過剰拡張、水腫、及び休息不足の足の耐えきれない感覚異常を特徴とする。このタイプの病理は静脈瘤、弁不全、そして更には静脈血栓症及び潰瘍損傷に至る栄養障害の発症を特徴とする生体静脈不全へと進展しうる。

かかる静脈病理において、炎症成分が第一段階において生じ、そして進展した段階においてより明確にそれを誇示するようになる。

特に血管過剰透過に対するその血管収縮性抗炎症作用及び大脳動脈に対するその収縮作用に基づき、本発明の化合物及びその考えられる塩は偏頭痛にも適用される。

従って、本発明は上記の化合物及びその考えられる塩の、ヒト及び獣医学的用途のための薬剤及び薬理化合物の調製における活性成分としての利用を含んで成り、ここでもかかる薬剤及び薬理化合物は前記化合物及び塩の少なくとも一種と生理学的に許容される補助剤又は希釈剤とを含んで成る。

これらの薬剤及び薬理組成物の形態は所望する投与ルートに当然依存し、そのルートは経口、非経口、局所（皮膚）、及び経直腸であってよく、そして通常の補助剤及びビヒクルの利用により標準の技術に従って処方されうる。

即ち、経口投与の場合、これらはピル、錠剤、ゲル、溶液、シロップ、エマルジョン、懸濁物、粉末、顆粒、軟質カプセル、凍結乾燥品、マイクロカプセル及び微顆粒の形態でありうる。

ピル、錠剤及びゲルは活性成分を、希釈剤（例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、マルチトール、キシ

リトール、ソルビトール又はセルロース）、潤滑剤（例えばシリカ、タルク又はステアレート）、結合剤（例えばデンプン、メチルセルロース又はアラビアゴム）、崩壊剤（例えばアルギネート）と一緒に含んでよく、そしてそれらは既知の技術、例えば混合、顆粒化、ペレット形成、コーティング、圧縮等により製造される。

シロップは、補助剤として、グリセロール、マンニトール及び／又はソルビト

ールを含みうる。これらの溶液及び懸濁物は水及びその他の生理学的に適合する溶媒、並びに補助剤、例えば天然ゴム、アガー・アガー、アルギン酸ナトリウム又はポリビニルアルコールを含んで成ってよい。

非経口投与のためには薬剤及び組成物は当該活性成分と、適当な補助剤又は溶媒、例えば無菌水又は無菌等張食塩水溶液とを含んで成る溶液、エマルション又は懸濁物の形態でありうる。

皮膚適用のためには、この薬剤及び組成物はオイントメント、クリームもしくはゲルの形態、又はエマルションもしくは懸濁物、溶液、ムースもしくは粉末の形態であってよい。

直腸適用のためには、この薬剤及び組成物はカプセル、クリーム、エマルション、ゲル、ムース、オイントメント又は座薬の形態であってよい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PC1/FR 96/01975	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D471/04 C07D513/04 A61K31/435 A61K31/495 C07D217/02 C07D498/04 //(C07D471/04,235:00,221:00),(C07D513/04,277:00, 221:00),(C07D513/04,277:00,241:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
	Relevant to claim No.
A	WO 92 19211 A (UPJOHN) 12 November 1992 -----
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 February 1997	05.03.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patendreef 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-2016	Authorized officer Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PL./FR 96/01975

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9219211 A	12-11-92	AU 650342 B	16-06-94
		AU 1784892 A	21-12-92
		CA 2106968 A	09-11-92
		EP 0586466 A	16-03-94
		JP 5112533 A	07-05-93
		JP 6507620 T	01-09-94
		US 5506361 A	09-04-96

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/435	6 0 5
C 0 7 D 498/04	1 0 5	C 0 7 D 498/04	1 0 5
513/04	3 4 7	513/04	3 4 7
	3 5 1		3 5 1
(72) 発明者	ファブロー, アニタ		
	フランス国, エフ-94230 カシャン, ア		
	ベニュー クザン-ドゥ-メリクール, 2		
(72) 発明者	フィネ, ミッシェル		
	フランス国, エフ-92290 シャテネイ-		
	マラブリー, リュ ドゥ シャト-ブリヤ		
	ン, 31		
(72) 発明者	テンボ, オリビエ		
	フランス国, エフ-95540 メリー-スュ		
	ルーワセ, リュ シラノ-ドゥ-ベルジェ		
	ラ, 14		
(72) 発明者	トレグロサ, ジャン-リュク		
	フランス国, エフ-94230 カシャン, ブ		
	ールバール ドゥ ラ バンヌ, 269		
(72) 発明者	ヤニク-アーノルト, シルビエ		
	フランス国, エフ-91360 エピネ-ース		
	ュル-オルジェ, リュ ドゥ ラ バリ		
	ー, 19		